Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Chemotherapie der Cephalosporine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Renate Klara Birke
geb. Schmücker
aus Haselünne

1976 № 264

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548424_0035

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Chemotherapie der Cephalosporine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Renate Klara Birke
geb. Schmücker
aus Haselünne

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. med. E. Rügheimer
Referent : Priv.-Doz. Dr. med. E. Mühe
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. März 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Eigene Untersuchungen	5
III. Diskussion	14
A. Chemie	14
B. Bakteriologie	16
1. Wirkungsspektrum	16
2. Wirkungsintensität	21
a) Aktivität in vitro	22
b) Aktivität in vivo	30
3. Wirkungstyp	45
4. Wirkungsmechanismus	47
C. Indikationen	52
D. Nebenwirkungen	57
1. Toxische Nebenwirkungen	57
2. Allergische Nebenwirkungen	61
3. Biologische Nebenwirkungen	67
4. Teratologische Nebenwirkungen	70
E. Prophylaxe	72
IV. Zusammenfassung	73
V. Literaturverzeichnis	77

Als der englische Wissenschaftler Alexander Fleming 1928 das Penicillin entdeckte, begann eine neue Epoche der Medizin. Diesem ersten Antibiotikum folgten bald weitere, und heute sind sie aus der Praxis des modernen Arztes nicht mehr wegzudenken. Schon in geringen Konzentrationen stoppen sie das Wachstum und die Vermehrung krankmachender Bakterien und töten sie ab. Aber Antibiotika sind schwere Geschütze: auch die gesunden Bakterien, die der Organismus des Menschen zum Leben braucht, können vernichtet werden, was manchmal zu neuen Störungen - labiler, krankheitsanfälliger Körper und Allergien - führt.

Ursprünglich wurden die Antibiotika mühsam und kostspielig als Produkte von Bakterien oder Pilzen gewonnen; inzwischen kennt man ihre chemische Struktur und die Arzneimittelindustrie kann sie vielfach schon synthetisch herstellen. Der australische Pathologe Howard Florey verschaffte dem Penicillin den gebührenden Platz in der medizinischen Suche nach Massenproduktion. Mit Alexander Fleming und Ernst Chain suchte er nach "maßgeschneiderten" chemotherapeutischen Agenzien gegen jede Infektionsart. Seine größte Entdeckung war das Cephalosporin C - dem Penicillin verwandt. Es wurde aus einem Schimmelpilz entwickelt, dessen Sporen man im Meerwasser in der Nähe einer Kloake auf Sardinien gefunden hatte. Es entpuppte sich als Breitbandantibiotikum von hoher Wirksamkeit gegenüber bösartigen Bakterienstämmen, die eine Resistenz gegen das Penicillin entwickelt hatten.

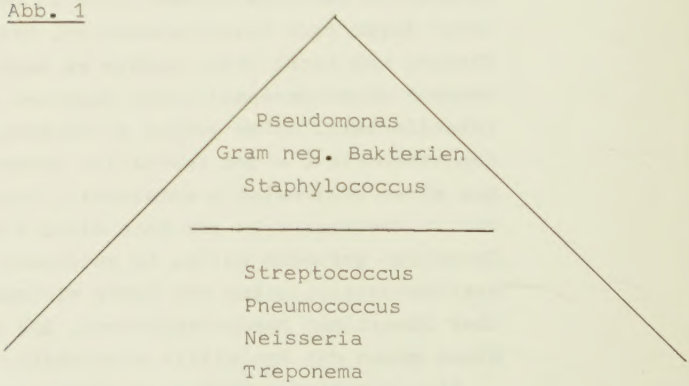
Eine praktische Bedeutung können neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der antibakteriellen Chemotherapeutika nur dann erlangen, wenn sie be-

stehende Lücken im Armamentarium der anktibakteriell wirksamen Medikamente schließen. Sie müssen daher:

1. vor allem gegen Problemkeime effektiv sein, d.h. gegen solche, die primär oder auch sekundär Pesistenz gegen gebräuchliche Antibiotika aufweisen.
2. Sie sollen einen optimalen chemotherapeutischen Index haben, mit anderen Worten eine hohe Bakteriotropie mit einer möglichst geringen Organotropie verbinden - also möglichst untoxisch gegen den Wirtsorganismus sein.
3. Sie sollten günstige pharmakokinetische Eigenschaften haben, d.h. leicht an den Ort der Infektion heranzubringen sein, möglichst auch oral anwendbar sein.
4. Sie sollten auch dann noch Wirksamkeit entfalten, wenn die Abwehrlage des Makroorganismus reduziert ist, sie sollten also bakterizid sein und nicht bloß bakteriostatisch.

Diese Anforderungen lassen sich aus folgendem Schema der heutigen Situation ablesen:

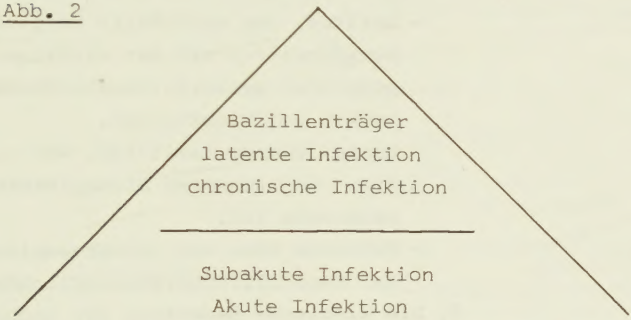
Abb. 1



Abnahme der Empfindlichkeit der Erreger gegen Antibiotika.

An der Spitze der schwer beeinflußbaren Erreger steht Pseudomonas pyocyanea, gefolgt von den gram-negativen Bakterien und von Staphylococcus, wobei hier in erster Linie der plasmakoagulase-positive Staph. aureus interessiert.

Abb. 2



Abnahme der Wirksamkeit der Antibiotika.

Es zeigt die Situation, gesehen von der Art der Erkrankung her. Während wir im allgemeinen bei akuten und subakuten Infekten keine größeren Schwierigkeiten haben, sind chronische und latente Infektionen schwer beherrschbar. Bazillen- oder Bakterienträger sind am schwersten zu sanieren.

Aus diesen Gründen haben Antibiotika der Cephalosporin-Gruppe in der Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten zunehmend Beachtung gefunden. Intensive Forschungsarbeiten ermöglichen es, die therapeutischen Qualitäten von Cephalosporinen, vor allem im Hinblick auf pharmakokinetische Eigenschaften, antibakterielle Wirkungsintensität bei verschiedenen Problemkeimen und auf Verträglichkeit deutlich zu verbessern. Ihre Vorzüge lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Hinsichtlich chemischer Struktur, Wirkungsspektrum, Wirkungstyp und Wirkungsmechanismus stehen die Cephalosporine den Penicillinen sehr nahe. Mit ihnen haben sie auch die geringe Toxizität gemeinsam.
2. Die Cephalosporine weisen folgende, für Klinik und Praxis wertvolle Charakteristika auf:
   - breites, dem Ampicillin vergleichbares Wirkungsspektrum mit der wichtigen Überlegenheit gegenüber penicillinasebildenden Spaphylokokken und Klebsiellen.
   - Penicillinasestabilität, was z.B. bei den häufigen und schweren Staphylokokken-Infektionen bedeutsam ist.
   - Fehlende bzw. nur ausnahmsweise Kreuzallergie bei Penicillinüberempfindlichkeit.
3. Die klinische Bedeutung der Cephalosporine liegt in ihrer raschen und intensiven Wirkung sowie in ihrem bakteriziden Wirkungstyp. Selbst bei schweren, lebensbedrohenden Infektionen bieten die Cephalosporine im Soforteinsatz, d.h. noch vor dem Vorliegen eines Antibiogramms, hohe therapeutische Zuverlässigkeit und Erfolgschancen.

Neben älteren Cephalosporinen wie Cephalotin, Cephaloridin, Cephaloglycin und Cephalexin sind in letzter Zeit eine Anzahl weiterer Substanzen in experimenteller und klinischer Erprobung bzw. befinden sich schon im Handel oder stehen kurz vor der Ausbietung. Zu diesen neuen Mitteln mit partiell unterschiedlicher antibakterieller Aktivität, Pharmakokinetik und Verträglichkeit zählen Cephradin[+)], Cefazolin, Cephamandol, Cephapirin und Cefoxitin.

[+)] Sefril[R], Fa. Squibb Heyden

II. Eigene Untersuchungen

30 männliche erwachsene Patienten wurden wegen bakterieller Infektionen von uns in der Chirurgischen Universitäts- und Poliklinik in Erlangen stationär mit Cephradin behandelt.

Tab. 1

Zusammenfassung über die mit Cephradin behandelten Infektionskrankheiten

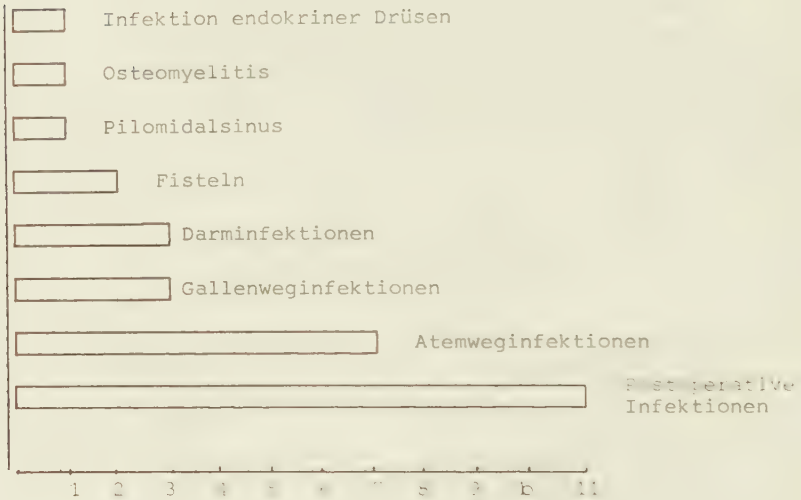
Fall	Patient	Diagnose	Erreger	klin. Besser.	Bakt. saniert	Neben-wirk.
1	R. B.	Fistel, eiternd (Oberschenkel)	E. coli	+	+	0
2	W. F.	Rectum-Ca	Prot. mir.	++	+	0
3	F.	Verschlußikterus	Pseudom. aerugi-nosa	+	+	
4	L.	Struma	Streptok., Corynebac. dipht.	+	+	0
5	K.	Rectumamputation	E. coli	++	+	0
6	E.	Sigma-Ca	E. coli	++	+	0
7	S. J.	Verschlußikterus	Prot. mir.	++	+	0
8	P.	Pneumonie	Pneumok.,Klebsiella	++	+	0
9	W. R.	Duodenumperforation	E. coli	+	+	0
10	M.	Rectumamputation	E. coli	+	+	0
11	G.	Bronchialneo	Pneumokokken	++	+	0
12	S.	Narbenbulbus, chron. Bronchitis	Pneumok., Klebs. pneum.	+	+	0
13	L.	Anus praeter Hernie	E. coli	+	+	0
14	H.	Pneumothorax	Pneumok., Staph., Klebs.	++	+	0
15	R.	Analfistel	E. coli, Staph.	++	+	0
16	B.	Rectumresektion	E. coli, Prot.mir.	+	+	0
17	R. W.	Appendektomie, Caecumübernähung Peritonitis	E. coli	++	+	0
18	V.	Abszeß, periprokt.	Staph., E. coli, Pseudom.	+	+	0
19	B.	Pneumonie	Klebsiella	+	+	0
20	B.	Haemorrhoiden III	Pseudom.	+	+	0
21	M.	Axilladissektion wegen Metastasen eines malign. Melanoms, Eiterung	E. coli	+	+	0
22	K.	Chron. Pneumonie, Lungenabszeß	Prot. mir.	+	+	0
23	S. K.	Pilomidalfistel Op. mit primärer Wundnaht		++	+	0
24	W. K.	Postoper. Pneumonie nach Rectum-Ca-Resektion	Pneumok., Klebs.	++	+	0
25	K.	Morbus Paget, perianal, Leistendissektion, Wunddehiszenz		++	+	0
26	G.	Verschlußikterus	Prot. mir.	+	+	0
27	G.	Pilomidalsinus, primär		+	+	0
28	D.	Mediastinaltumor		+	+	0
29	R.	Pneumonie	Pneumok., Klebs.	++	+	0
30	M.	Osteomyelitis	Streptokok., Staph.	++	+	0

Bei 8 von ihnen lagen Atemweginfektionen, bei 3 Gallenweginfektionen, bei 3 Darminfektionen und bei weiteren 11 postoperative Infektionen vor. 1 Patient litt unter Osteomyelitis, 1 weiterer an der Infektion endokriner Drüsen und 2 Patienten hatten infizierte künstliche Körperhöhlen (Fistel, Abszeß).

Tab. 2 Übersicht über die mit Cephradin behandelten Infektionen

Infektionen	Zahl
Atemweginfektionen	8
Gallenweginfektionen	3
Osteomyelitis	1
Darminfektionen	3
Infektion endokriner Drüsen	1
Postoperative Infektionen	11
Fisteln	2
Pilomidalsinus	1
Gesamtzahl der Patienten	30

Tab. 3 Klinische Diagnose der 30 Patienten mit gesicherter Infektion



Sie erhielten 3 x 2 g pro Tag oral und intravenös (Infusion) über 2 - 10 Tage. Ihre Verteilung bei den einzelnen Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 4 Behandlungsdauer unserer Patienten

Behandlungsdauer in Tagen	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zahl der Patienten	1	2	5	1	11	5	1	3	1

30 Patienten erhielten Cephradin aus prohylaktischen Gründen in der gleichen Dosis.

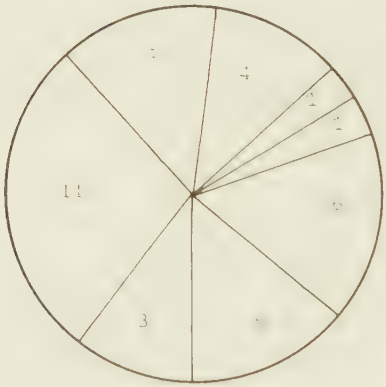
Tab. 5 Zusammenfassung der Patienten, die zur Prophylaxe Cephradin erhielten

Fall	Patient	Diagnose	Klin. Besserung	Nebenwirk.
1	R.	Chronische Pancreatitis	+	0
2	D.	Sigma-Ca, Gef. d. Peritonitis	+	0
3	Dr.	Pancreas-Kopf-Cyste	++	0
4	K.	Trichterbrust-Op.	++	0
5	R. W.	Appendicitis, perf.	+	0
6	B. W.	stumpfes Bauchtrauma	++	0
7	V.	Nabelbruchrezidiv	++	0
8	K.	Pfortaderthrombose	+	0
9	D.	Pankreaszyste, infiltriert	+	0
10	M.	Pneumonektomie	++	0
11	H.	Bronchialneo links	++	0
12	B.	Leistenbruchrezidiv rechts	++	0
13	S.	Lungen - APL	+	0
14	W.	Spontanpneumothorax	++	0
15	M. O.	Hiatushernienrezidiv-Op.	+	0
16	M.	Sigma-Resektion	+	0
17	P.	basale Pneumonie	+	0
18	J.	Magenulcus, blutend	++	0
19	W.	Pankreaszyste	+	0
20	S. W.	Trichterbrust-Op.	++	0
21	J. F.	chron. Pankreatitis, Viruspneumonie	+	0
22	M.	Dünndarmausschaltung	+	0
23	G. K.	Trichterbrust-Op.	++	0
24	N.	intestinale Blutung	+	0
25	W.	Ulcus ventriculi, Op.	+	0
26	J.	Rectum-Ca	+	0
27	H.	Trichterbrust-Op.	+	0
28	R.	Pneumonektomie	++	0
29	R. B.	Sigma-Resektion	+	0
30	R. S.	Trichterbrust-Op.	+	0

Bei 10 Patienten bestand die Gefahr einer Pneumonie. Die anderen Patienten wurden prophylaktisch nach chirurgischen Eingriffen mit Cephradin versorgt.

In allen Fällen wurde infektiöses Material für die Bakterienkultur gesammelt und ein Antibiogramm angefertigt. Die isolierten Erreger waren E. coli (11), Proteus Mirabilis (5), Pseudomonas aeruginosa (4), Streptokokken (1), Corynebacter diphteria (1), Klebsiella (6), Pneumokokken (5) und Staphylokokken (3).

Abb. 3 Bakteriologische Diagnose der 30 Patienten mit gesicherter Infektion



11 E. coli
5 Proteus mirabilis
4 Pseudom. aerug.
1 Streptokokkus
1 Corynebac.diph.
6 Klebsiellen
5 Pneumokokken
3 Staphylokokken

Für alle Patienten wurde ein Biochemischer Status angefertigt, der auf evtl. Veränderungen im Organismus hinweisen konnte. Damit wurde der Cholesteringehalt und der Anteil der Ca^{++}-Ionen überprüft, eine komplette Urin-Analyse erstellt sowie der Gesamteiweißspiegel und Albumingehalt beobachtet und die Leberfunktionen getestet. Vor und nach der Therapie haben wir folgende Laborwerte überprüft:

1. Hb - g% (normal 14,5 bis 16 g%)
2. Erythrozyten (normal 4,5 bis 5 Mill/mm^3)
3. Leukozytenzahl (normal 4000 - 9000/mm^3)
4. Differentialblutbild
5. absolute Anzahl der Eosinophilen nach Randolph (normal 40 bis 440/mm^3)
6. SGOT (normal bis 12 mU/ml)
7. SGPT (normal bis 12 mU/ml)
8. Serumbilirubin (normal 0,5-1 mg%)
9. alkalische Phosphatasen (normal 20-48 mU/ml)
10. Serumkreatinin (normal bis 1,1 mg%)

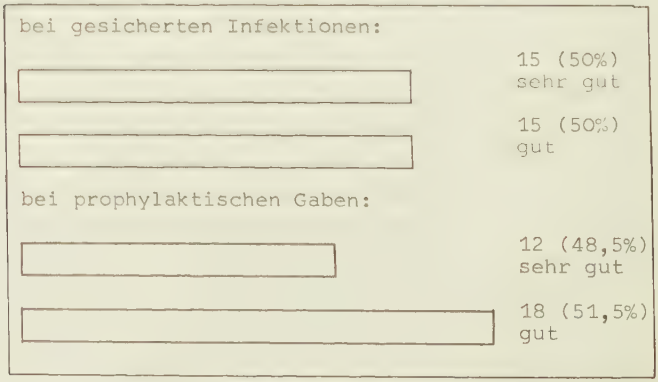
1. Verhalten des Hämoglobins:
   Die Hb-Werte blieben vor und nach der Therapie unverändert.
2. Verhalten der Erythrozyten:
   Vor und nach der Behandlung unverändert.
3. Verhalten der Leukozytenzahl:
   Sowohl die Höchstwerte mit 17400 Leukozyten als auch die Durchschnittswerte von 9000 Leukozyten/mm^3 sanken unter der Behandlung deutlich auf durchschnittlich 6300 Leukozyten/mm^3, ohne jedoch jemals pathologische Werte im Sinne einer Leukopenie zu erreichen. Das Absinken ist - wie der Rückgang der BKS - auf die Rückbildung bzw. das Sistieren der Infektion zurückzuführen.
4. Auch im Differentialblutbild zeigte sich eine Normalisierung der Linksverschiebung als Zeichen der abklingenden Infektion.
5. Die absoluten Eosinophilen (nach Randolph) waren im allgemeinen unverändert.
6. und 7. Die Transaminasen waren nach der Behandlung mit Cephradin im Vergleich zu den Vorwerten unverändert. Bereits vor der Behandlung erhöhte Werte blieben auch nach der Behandlung erhöht, mit Ausnahme der Transami-

nasen bei Erkrankungen der Gallenwege, die sich nach der Therapie normalisierten.

8. Das Serumbilirubin war vor und nach der Behandlung im Normbereich (außer bei Erkrankungen der Gallenwege). Die Durchschnittswerte sanken während der Behandlung ab.
9. Verhalten der alkalischen Phosphatasen:
   Die Mittelwerte von 33 und 30 mU vor und nach der Therapie lagen im Bereich der Norm. Ein Anstieg war nicht zu beobachten. Lediglich die Extremwerte blieben erhöht.
10. Verhalten von Serumkreatinin:
    Die durchschnittlichen Werte des Serumkreatinins bewegten sich vor und nach der Therapie ebenfalls im Normbereich.

Die Behandlungsergebnisse waren in allen Fällen sehr gut und gut. Als Kriterium für die Heilung galt die klinische und die vollständige Heilung und das Negativwerden der Kultur im Zeitraum von 10 - 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung.

Abb. 4 Klinische Behandlungsergebnisse



Das Antibiotikum wurde gut vertragen und bei keinem der Patienten traten Nebenwirkungen auf. Insbesondere wurde bei regelmäßiger Kontrolle keine Veränderungen der Transaminasen, des Kreatinins und des Harnstoffs registriert. Bei der verwendeten Dosis wurden auch keine anderen Zeichen einer Nephrotoxizität beobachtet. Es kam in keinem Fall zu einer allergischen Reaktion.

III. Diskussion

A. Chemie

Die Muttersubstanz der Cephalosporine ist das Cephalosporin C, das aus dem gleichen Pilz - Cephalosporium acremonium - isoliert wurde wie zwei weitere Antibiotika: Cephalosporin P und Cephalosporin N.

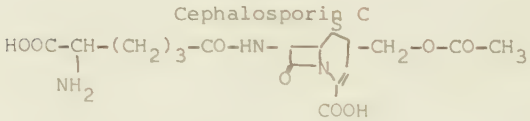
Abb. 5 Cephalosporin C - Strukturformel

Cephalosporium acremonium

Cephalosporin P (Steroid-Antibiotikum)

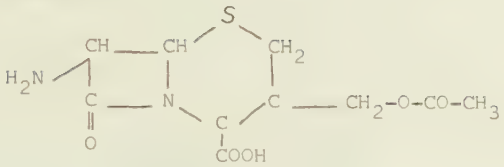
Cephalosporin N (6-Amino-Penicillinsäure-Antibiotikum)

Cephalosporin C

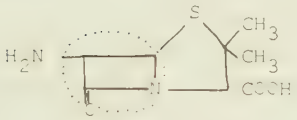


Grundgerüst in der chemischen Struktur von Cephalosporin C sowie aller therapeutisch verwendeter Cephalosporine ist die 7-Amino-Cephalosporansäure (7ACS). Die 7-ACS weist große chemische Ähnlichkeit mit der 6-APS (6-Amino-Penicillansäure) auf, dem chemischen Grundgerüst der Penicilline, ein Faktum, das die ähnlichen therapeutischen Qualitäten der Cephalosporine und der Penicilline zu erklären vermag. So kann es durch eine β-Lactamase, die von verschiedenen Enterobacter- und Proteusspezies gebildet wird, aufgespalten und damit inaktiviert werden.

Abb. 6



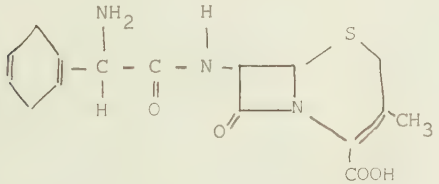
7-Amino-Cephalosporansäure (7-ACS)



6-Amino-Penicillansäure (6APS)

Cephradin ist ein halbsynthetisches Cephalosporin. Die chemische Bezeichnung ist D-7-[2-Amino-2-(Cyclohexa-1,4-dien-1-yl)-acetamido] -3-methyl-8-OXO-5-thia-1-aza-bicyclo-[4,2,0] -oct.-2-en-2-Carbonsäure, Monohydrat (Cefradin-Monohydrat).

Abb. 7 Strukturformel von Sefril



Es hat die Summenformel $C_{16}H_{19}N_3O_4S$. Sein Molekulargewicht beträgt 349,409 g. Die Trockensubstanz ist ein weißes kristallines

Pulver, das leicht in Wasser löslich ist. Da es ein Zwitterion ist, also eine Amino-Gruppe an der Acyl-Seitenkette und eine Carboxyl-Gruppe an Stellung 4 des Thiazin-Ringes besitzt, liegt der pH-Wert der Lösung zwischen 3 und 7. So ist Cephradin lösungsstabil, unabhängig vom pH-Wert. Es wird nicht hydrolysiert und ist säurestabil und kann daher auch oral appliziert werden.

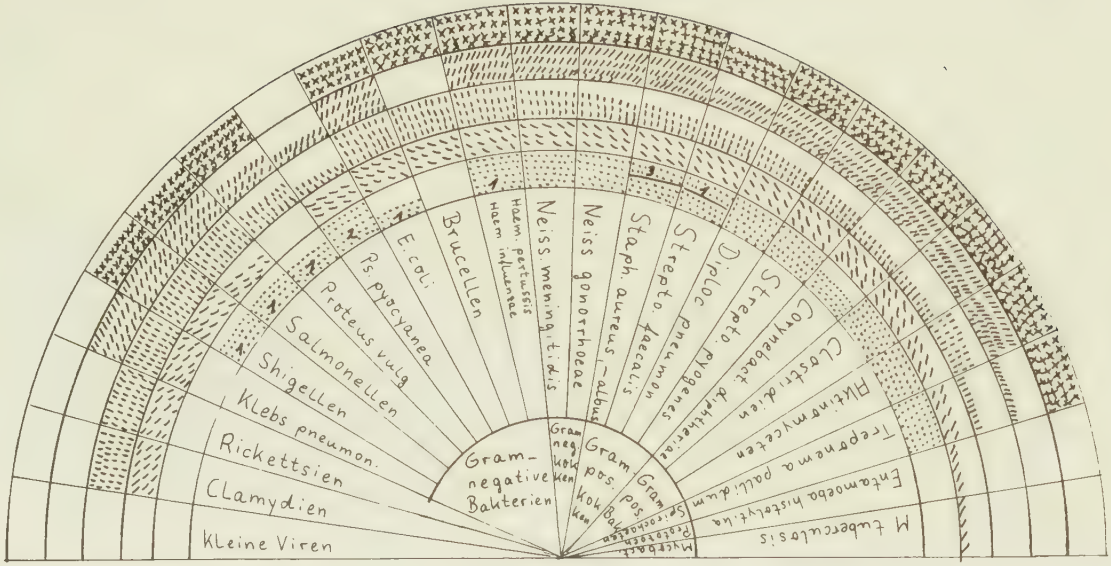
B. Bakteriologie

Jede antibakterielle Therapie hat die therapeutische Breite des Antibiotikums, den zu erwartenden Antibiotikaspiegel am Wirkort und das Resistenzverhalten des Erregers zu berücksichtigen.

1. Wirkungsspektrum

Die Cephalosporine haben ein breiteres Wirkungsspektrum als die halbsynthetischen Penicilline, ähnlich wie Ampicillin, wirken aber auch gegen Staphylokokken.

Abb. 8 Wirkungsspektrum der Stundenantibiotika



*** Cephalosporine
\ \ \ SMZ/TMP
--- Chloramphenicol
/ / / Tetrazycline
... Penicilline (1 = Ampicillin
2 = Carbenicillin
3 = Oxacillin)

Ihr Spektrum reicht von den grampositiven Kokken und Bakterien, einschließlich der penicillin-G-resistenten Staphylokokken bis zu den gramnegativen Kokken.

Tab. 6 Wirkungsspektrum der Cephalosporine

A) Gut empfindliche Mikroorganismen

1. grampositive Kokken

   Pneumokokken
   Streptokokken
   Staphylokokken

2. grampositive Bakterien

   Clostridien
   Corynebakterien
   Bac. anthracis

3. gramnegative Kokken

   Gonokokken
   Meningokokken

4. gramnegative Bakterien

   E. coli
   Salmonellen
   Shigellen

5. Treponema pallidum

B) Mäßig empfindliche Mikroorganismen

1. Enterokokken
2. Haemophilus
3. Proteus (indol-negativ)
4. Klebsiella

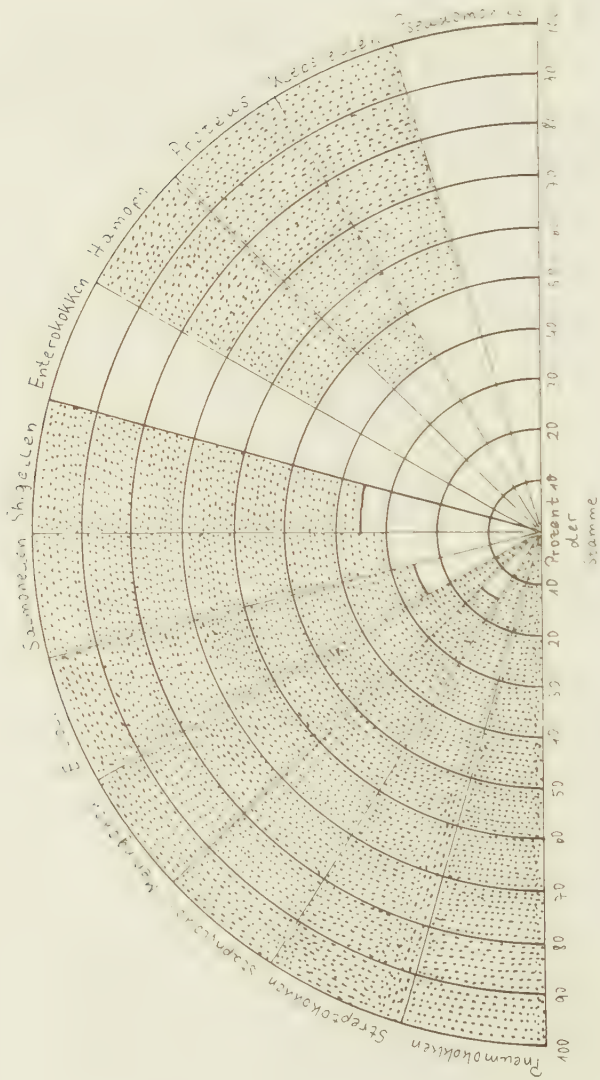
C) Resistente Mikroorganismen

1. Aerobacter aerogenes
2. Proteus (indol-positiv)
   (Prot.morganii,-rettgeri,-vulgaris)

3. Pseudomonas pyocyanea, aeruginosa
4. Pasteurella multocida
   Moxarella
   Serratia

Das qualitative und quantitative Wirkungsspektrum von Cephradin bei klinisch häufigen Infektionserregern stellt sich wie folgt dar:

Abb. 9 [illegible]


Enterokokken
Hamorn
Proteus
Salmonellen
Shigellen
Streptokokken
Pneumokokken
Prozent der Stämme
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Cephradin wirkt gegen die meisten grampositiven und einige gramnegative Mikroorganismen, gegen Streptokokken der Gruppe A, vergrünende Spreptokokken, Pneumokokken, penicillinresistente und penicillinempfindliche Staphylokokken, Clostridien, Listerien, Subtilisbakterien, und andere, außerdem gegen Meningokokken und Aktinomyzeten. Gramnegative Bakterien sind im allgemeinen etwas weniger empfindlich, aber die überwiegende Zahl der Salmonellen, einschließlich Salmonella typhi und Shigellen, etwa 50 Prozent der Klebsiellen, 75 Prozent von E. coli sowie 50 Prozent der Haemophilus-influenzae-Stämmen werden erfaßt. Die Empfindlichkeit der gramnegativen Erregerstämme variiert allerdings so stark, daß die Cephalosporine nur nach vorherigem Antibiogramm gezielt eingesetzt werden sollten.

2. Wirkungsintensität

Neben den Gemeinsamkeiten der Wirkstoffgruppe der Cephalosporine gibt es zwischen den einzelnen Substanzen mehr oder weniger gravierende Unterschiede in bezug auf bakteriologische Wirksamkeit, Resorption, Exkretion, Eiweißbindung und Toxikologie. Es ist heute noch nicht abzusehen, welche dieser Substanzen sich als idealer Vertreter dieser Antibiotikagruppe durchsetzen wird oder inwieweit durch neue Derivate noch Verbesserungen möglich sind. Vergleichsuntersuchungen unter standardisierten Bedingungen erscheinen deshalb angebracht.

a) Aktivität in vitro

Ein neues oder abgewandeltes Antibiotikum muß zunächst einmal in vitro und im Tierversuch auf seine Wirksamkeit und seine Unbedenklichkeit überprüft werden. Der erste Schritt vollzieht sich auch hier im Reagenzglas. Es handelt sich zunächst nur darum, festzustellen, ob sich eine Reihe bestimmter Bakterienstämme in ihrem Wachstum hindern läßt. Mit anderen Worten: die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist in vitro festzustellen. Sie besagt, welche Menge Antibiotikum man braucht, um das Wachstum einer genau definierten Bakterienpopulation unter standardisierten Bedingungen zu hemmen. Eine Erhöhung der MHK bedeutet einen Aktivitätsverlust der Substanz in vitro. Die Wirkungsintensität der verschiedenen Cephalosporine ist verschieden, wie Tab. 7 zeigt.

Tab. 7 Mittlere MIC (MHK) (mcg/ml) der Cephalosporine gegen die wichtigsten Erreger

Erreger	Cephalo-ridin	Cephalo-tin	Cepha-lexin	Cephalo-glycin	Sefril Cephradin
Staph. aur. haem. (Penicillin G empf.)	0,024	0,12	1,8	0,55	1,5
Staph. aur. haem. (Penicillin G resist.)	0,21	0,21	4,13	0,59	3,4
Enterokokken	18,95	46,65	70,7	11,6	33,0
Proteus mirab.	16,5	10,1	28,7	3,35	12,4
P.vulgaris					9,4
Morganii	100	100	100	100	50,0
rettgeri					50,0
E. coli	11,7	26,8	16,5	4,42	6,6
Salmonella	2,97	3,84	8,3	1,56	7,0
Pseudomonas	100	100	100	100	100

Diese Zahlen sollen nur als Anhaltspunkt dienen; ein direkter Vergleich der zahlreichen Befunde ist nur bedingt verwertbar, da bekanntlich unterschiedliche Nährmedien sowie Einsaatmenge, Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) und andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen können.

Die in vitro-Aktivität wurde von Toeller/Simon an der Universitäts-Kinder-Klinik in Kiel wie folgt getestet:

Die Erreger-Stämme wurden isoliert aus Eiterproben, Urin und Stuhl. Die Aktivitätsbestimmung erfolgte im Reihenverdünnungstest auf festem Nährboden (DST-Medium Oxoid) nach 18stündiger Bebrütung bei 37°C. Die Keimeinsaat betrug $2-6 \times 10^4$ Keime (entsprechend 1 Öse einer 100fach verdünnten 12stündigen Bouillon Kultur). Als Testsubstanz dienten Antibiotikalösungen (Cephazolin, Cephalotin, Cephalexin, Cephradin = Sefril^R), die vorher mit Phosphatpufferlösungen (pH 7,0) in geometrischen Stufen verdünnt worden waren. Abgelesen wurde die Antibiotikakonzentration als MHK, die das Wachstum der Keime vollständig hemmte.

Tab. 8 MHK (mcg/ml) nach Toeller/Simon, Kiel
bei versch. Keimarten im Reihenverdünnungstest (DST-Agar)

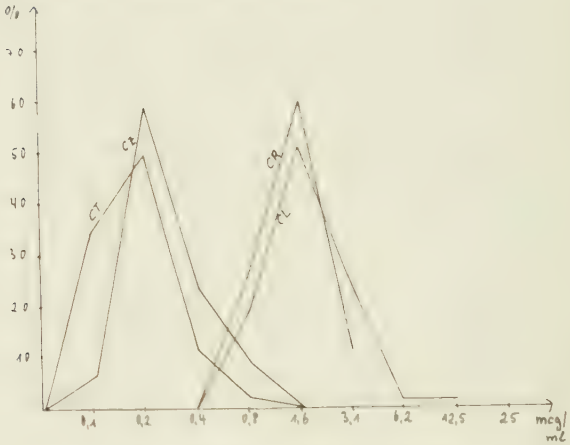
Keimart	n	A	100	100	50	25	12,5	6,25	3,1	1,6	0,8	0,4	0,2	0,1
Staphylococcus aureus	100	CZ								1	9	24	59	7
	100	CT								1	3	11	50	35
	100	CL					2	2	25	52	18	1		
	100	CR							12	60	26	2		
E. coli	100	CZ			2	4	2	3	14	56	13	1	2	
	100	CT		2	7	12	16	37	22	3	1			
	100	CR	1	1	6	4	65	23						
Prot. mir.	90	CZ	1	3	2	3	5	26	50					
	90	CT			2	2	7	45	30	4				
	90	CR			1	32	53	4						
Prot. vulg.	13	CZ	2	2	1	3	2	3						
	13	CT	1	1	1	3	3		4					
	13	CR	5	5	2		1							
Enterobact. aeroge.	40	CZ			1	3	4	3	7	13	9			
	40	CT	12	7	5	4	5	3	4					
	40	CL	3	5	4	9	15	4						
	40	CR	2	3	9	5	13	8						
Klebsiella pneumoniae	58	CZ				2	2	4	5	22	23			
	58	CT	3	5	8	10	10	10	5	4	3			
	58	CL	2	3	4	5	6	30	7	1				
	58	CR		2	6	14	16	19	1					

n = Anzahl der Stämme
A = Antibiotikum
CZ = Cephazolin
CT = Cephalotin
CL = Cephalexin
CR = Cephradin

Die Wirkungsintensität der verschiedenen Cephalosporine ist verschieden. Bei 100 Staphylococcus-aureus Stämmen waren Cephalotin und Cephazolin in der Aktivität den beiden anderen Cephalosporinen Cephradin und Cephalexin deutlich überlegen. (Unterschiede um 3 geometrische Stufen.)

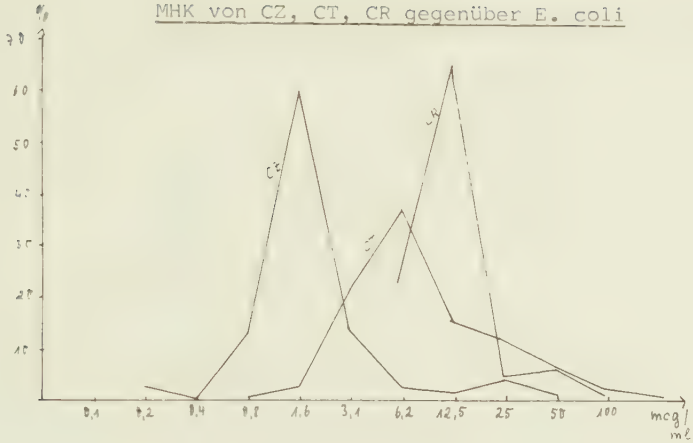
Abb. 10

MHK von Staphyloc. aureus



Dagegen unterscheiden sich Cephalotin und Cephazolin nur geringfügig voneinander, ebenso Cephradin und Cephalexin. Bei 100 E. coli Stämmen war Cephazolin (MHK für 86 % der Stämme zwischen 0,8 und 3,1 mcg/ml) um 2 geometrische Stufen stärker wirksam als Cephalotin. Nur 8 % der Stämme wurden erst bei Konzentrationen zwischen 12,5 und 100 mcg/ml gehemmt, bei Cephalotin dagegen 37 %. Von Cephradin, das ebenfalls wesentlich schwächer wirkte als Cephazolin, wurden 23 % bei 6,5 mcg/ml beeinflußt, 77 % bei Konzentrationen über 6,25 mcg/m.

Abb. 11 MHK von CZ, CT, CR gegenüber E. coli



Bei den Enterobacter- und Klebsiella-Stämmen zeigte Cephazolin eine 4-6fach stärkere Wirksamkeit als Cephalotin.

Abb. 12 MHK von CZ, CT, CL, CR gegenüber Enterob. aerogenes

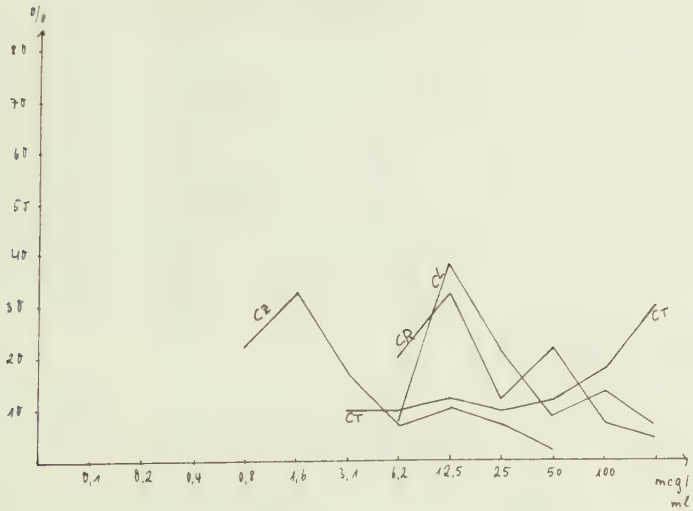
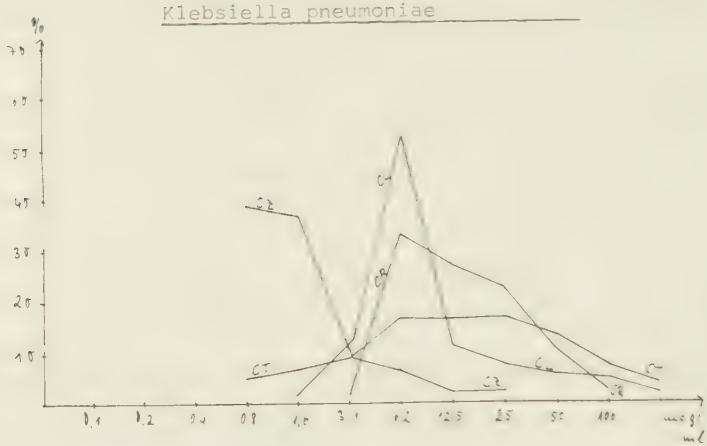
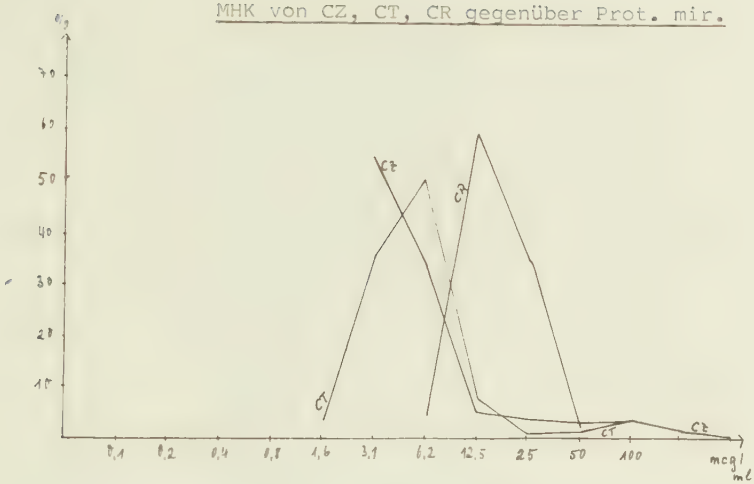


Abb. 13 MHK von CZ, CT, CL, CR gegenüber Klebsiella pneumoniae



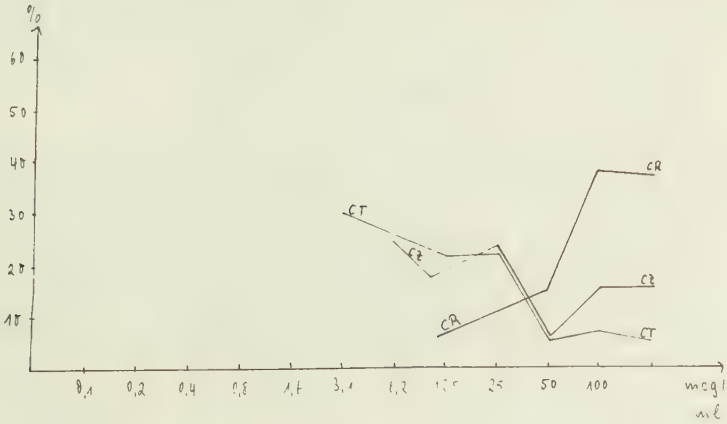
Die minimalen Hemmkonzentrationen lagen bei den meisten Stämmen unter 12,5 mcg/ml, also in einem therapeutisch leicht erreichbaren Konzentrationsbereich. Von Cephradin, Cephalexin und Cephalotin wurde die Mehrzahl der Stämme erst bei Konzentrationen über 6,25 mcg/ml am Wachstum gehindert. Wie zu erwarten, war Klebsiella pneumoniae etwas empfindlicher als Enterobacter aerogenes. Auf Proteus mirabilis wirkten Cephazolin und Cephalotin ungefähr gleich gut, Cephradin schlechter.

Abb. 14 MHK von CZ, CT, CR gegenüber Prot. mir.



Die Empfindlichkeit der untersuchten Proteus-vulgaris-Stämme war unterschiedlich. Die Mehrzahl war gegen Cephradin resistent, während ein Teil der Stämme bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen von Cephazolin gehemmt wurde.

Abb. 15 MHK von CZ, CT, CR gegenüber Prot. vulg.



Zusammenfassend ergab sich bei der Prüfung der in vitro Aktivität von den Cephalosporinen bei einer größeren Zahl von Bakterienstämmen eine Überlegenheit von Cephazolin bei E. coli, Klebsiella und Enterobacter; während bei Proteus mirabilis, -vulgaris und Staphylococcus aureus Cephalotin gleich stark wirkte. Dagegen war Cephradin bei allen untersuchten Keimarten schwächer wirksam als Cephazolin und zeigte bei Staphylococcus aureus eine dem Cephalexin vergleichbare Aktivität.

Die Abbildungen 10- 13 basieren ausschließlich auf der antibakteriellen in vitro Aktivität (geometrisches Mittel der MHK). Sie berücksichtigen nicht die z.T. erheblichen pharmakokinetischen Unterschiede der einzelnen Präparate. Aus der Aktivitätsreihenfolge dieser Tabellen darf daher nicht zugleich auch eine Rangfolge für die Therapie abgeleitet werden. Eine Wertbemessung der verschiedenen Cephalosporin-Antibiotika für therapeutische Zwecke ergibt sich erst aus der gemeinsamen Betrachtung von Aktivität (MHK) und pharmakokinetischem Verhalten (Wirkstoffspiegel in vivo).

b) Aktivität in vivo

Bei der Wirksamkeit der Antibiotika in vivo spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Außer den MHK-Werten, die bereits in vitro bestimmt wurden, gehören hierzu die Eiweiß-, Serum- und Gewebsbindung, die Resorption und Exkretion und die körpereigene Abwehr.

Für die Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes ist die Diffusion des freien, ungebundenen Stoffes in erster Linie maßgebend. So ist der Grad der Eiweißbindung eine wichtige Kenngröße, denn nur der freie, d.h. nicht proteingebundene Anteil eines Pharmakons ist am Rezeptor wirksam. Dies wurde aus der direkten Beziehung zwischen dem Aktivitätsverlust bei Serumzugabe in vitro und dem Ausmaß der Serumeiweißbindung bei jedem Antibiotikum geschlossen. Die prozentuale Eiweiß-Bindung eines Medikamentes kann daher bestimmt werden aus dem Quotienten der antibakteriellen Aktivität ohne Serum und in Gegenwart von Serum. Die Aktivitätsminderung im Serum und der durch Ultrafiltration bestimmte Anteil an eiweißgebundener Substanz stimmen eng überein. Die Bindung an Serumeiweiß von Cephradin wurde in vitro mittels Ultrafiltration bestimmt. Sie war im wesentlichen reversibel und betrug nach Verabreichung therapeutischer Dosen bei Spitzenkonzentrationen im Serum etwa 6%. Sie ist damit außerordentlich niedrig. Im Vergleich hierzu beträgt die Eiweißbindung von Cephazolin 74 %, von Cephalotin 61,8 %, von Cephaloridin 22,7 % und von Cephalexin 41,4 %.

Werden mehrere Medikamente mit gleicher Resorption, Verteilung, Ausscheidung und Aktivität, aber unterschiedlicher Eiweiß-Bindung verglichen, so wird das höher eiweißgebundene Medikament sich in folgenden Punkten von dem weniger eiweißgebundenen unterscheiden:

- höhere Gesamt-Serumspiegel, aber gleiche oder niedrigere Spiegel an freier Substanz,
- langsamere Ausscheidung durch die Niere und längere Verweildauer im Serum,
- schlechtere Verteilung in dem interzellulären Raum.

Das Medikament mit der größeren Eiweißbindung weist zwar eine verminderte Aktivität auf, bildet aber, da es nicht so schnell ausgeschieden wird, ein Depot, von dem nach einer gewissen Zeit dieses Antibiotikum wieder freigegeben wird und weiter wirksam sein kann.

Die Wirkungsmöglichkeiten eines neuen Cephalosporintherapeutikums können aufgrund der antibakteriellen Wirkung in vitro und der bei Menschen erreichten Serumspiegel beurteilt werden. Die in vitro mit Nährlösung bestimmten MHK-Werte gegen verschiedene Erreger können nur mit dem Anteil an freien, nicht eiweiß-gebundenen Medikament in den Serumspiegeln nach Verabreichung therapeutischer Dosen in Beziehung gesetzt werden. Denn es ist wie o.a. eine anerkannte Tatsache, daß Substanzen, die das Bakterienwachstum in vitro hemmen, einen Teil oder ihre gesamte antibakterielle Aktivität in Gegenwart von Humanserum verlieren. Bei den Cephalosporin-Antibiotika Cephradin, Cephazolin und Cephalotin wurden Serumspiegelkurven an gesunden freiwilligen Probanden nach einmaliger Gabe von 0,5g, 1 g und 2 g ermittelt, wobei verschiedene Applikationsarten angewendet wurden (intravenöse Injektion, intramuskuläre Injektion, intravenöse Infusion über 2 Std. und orale Gabe).

Cephradin wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Die nach einmaliger oraler Gabe von 0,5 g und 1 g Cephradin resultierenden Wirkstoffspiegel im Serum finden sich als Mittelwerte in den Abb. 16 und 17; die Höhe der Spitzenwerte wird durch individuelle Resorptionsschwankungen beeinflußt.

Abb. 16 Serumspiegel nach Einzelgaben von 0,5 g Cephradin per os (3 verschiedene Untersuchungen).

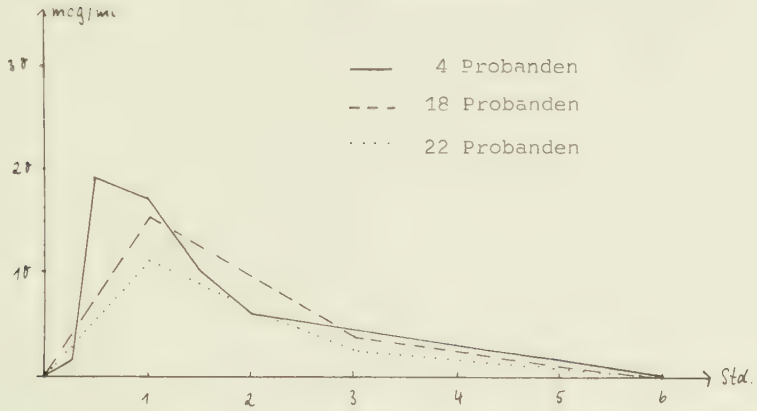
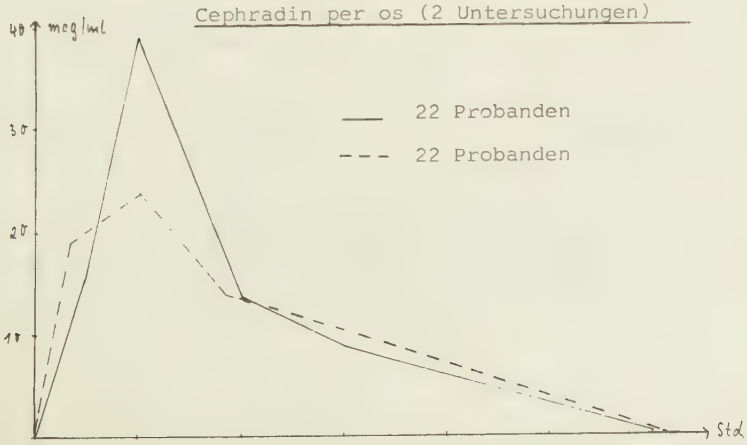


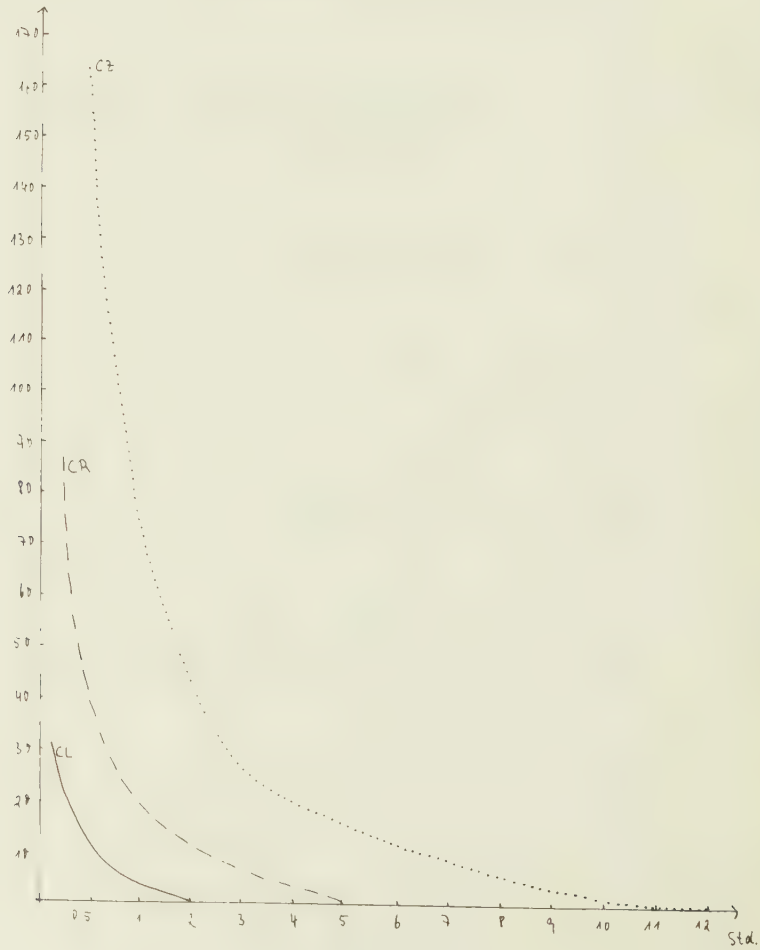
Abb. 17 Serumspiegel nach Einzelgaben von 1 mg Cephradin per os (2 Untersuchungen)



Bei intravenöser Injektion zeigen sich nach einmaliger Gabe von 1 g Cephradin folgende Serumspiegel:

Abb. 18

Serumspiegel nach einmaliger Gabe von 1 g Cephradin i.V., 1 g CZ i.V. und 1 g CL i.V.



Vergleichswerte von Cephazolin und Cephalotin befinden sich in der gleichen Kurve. Die Ergebnisse der Serumspiegel-Bestimmungen aus den Untersuchungen von Vömel und Simon mit Cephazolin und Cephalotin wird in Abb. 19 dargestellt. 0,5 g wurden i.m. injiziert. Vergleichswerte von Cephradin, die unter gleichen Bedingungen entstanden, wurden von uns ergänzt.

Abb. 19

Serumspiegel nach Einzelgaben von 0,5 g i.m. Cephradin, CZ und CL

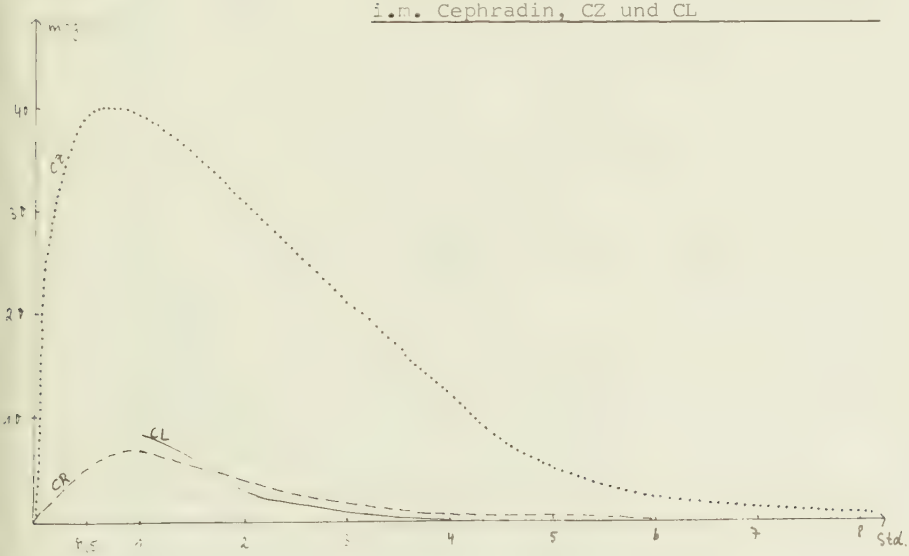
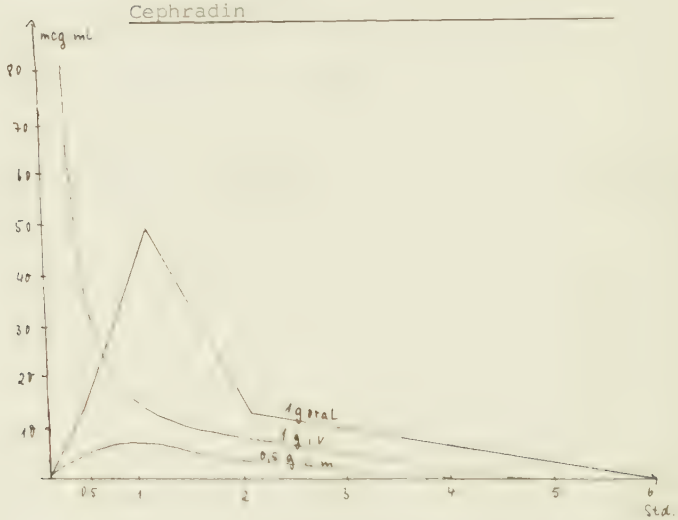


Abb. 20, 21, 22 zeigen jeweils die Serumspiegelkurven nach einmaliger Gabe von 0,5 g bei intramuskulärer Injektion, 1 g bei intravenöser Injektion, 1 g bei oraler Gabe (nur Cephradin) und 2 g bei intravenöser Infusion von Cephradin, Cephazolin und Cephalotin. Damit wurden die wichtigsten für die Anwendung

von Cephalosporinen beim Erwachsenen in Betracht kommenden Dosierungen berücksichtigt.

Abb. 20

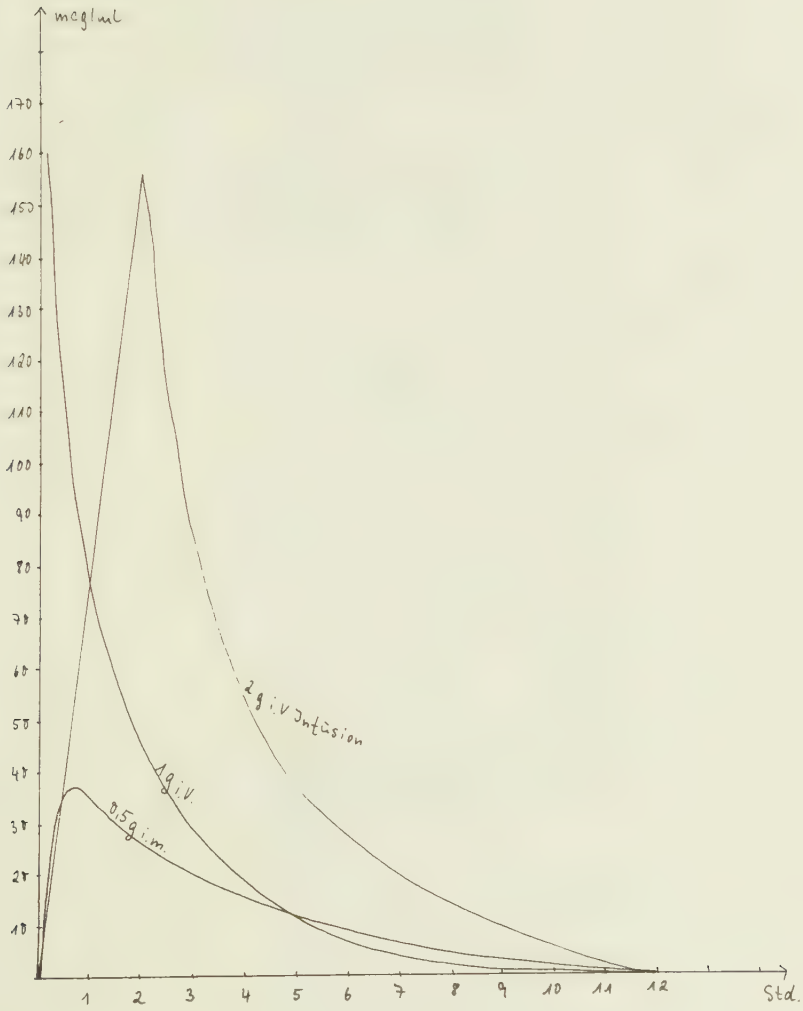
Serumspiegelkurven nach einmaliger Gabe der praktisch wichtigsten Dosierungen und Applikationsarten von Cephradin



Nach 1 g intravenöser Injektion zeigt die Kurve hohe, aber rasch abfallende Werte, die jedoch ständig höher liegen als bei der 0,5 g intramuskulären Injektion. Nach oraler Gabe von Cephradin sind nach 1 Stunde relativ hohe Spiegel vorhanden, die in der folgenden Stunde rasch, bis zur 6. Stunde aber langsam abfallen und immer über den Serumspiegeln der i.v. und i.m. Injektion liegen. Damit wird die besondere Applikationsart der oralen Gabe von Cephradin herausgestellt. Die anderen Präparate können nicht oral appliziert werden.

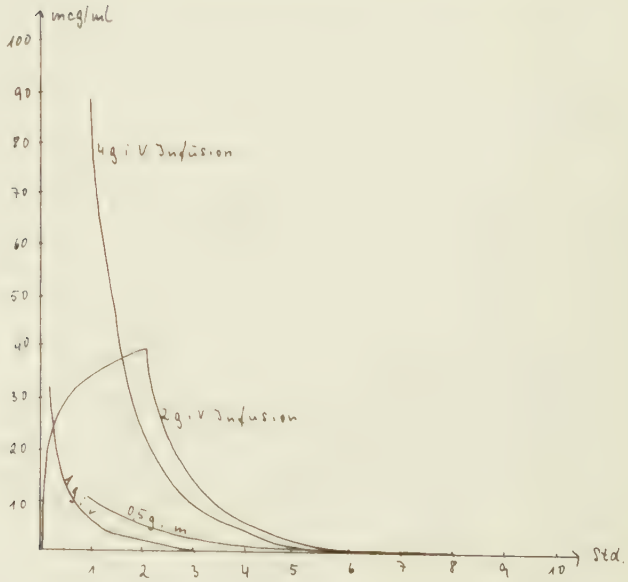
Abb. 21

Serumspiegelkurven nach einmaliger Gabe von den praktisch wichtigsten Dosierungen und Applikationsarten von Cephazolin



Die Serumspiegelkurve nach intravenöser Injektion von 1 g Cephazolin zeigt nach hohen Spiegeln im ersten Teil etwa ab der 3. Stunde Wirkstoffkonzentrationen, wie sie nach intramuskulärer Injektion von 0,5 g zustande kommen. Die intravenöse Infusion von 2 g innerhalb von 2 Stunden erbringt fast über den ganzen erfaßten Zeitraum höhere Spiegel.

Abb. 22 Serumspiegelkurven nach einmaliger Gabe von den praktisch wichtigen Dosierungen und Applikationsarten von Cephalotin

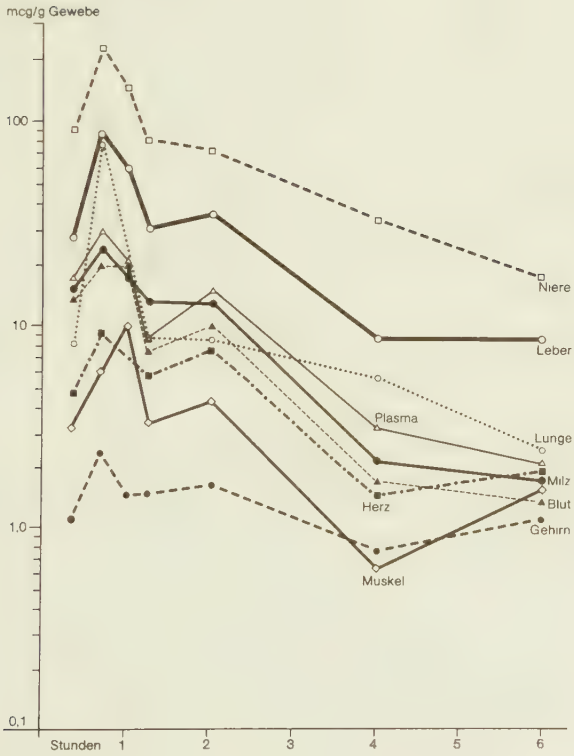


Auffallend sind die hohen, allerdings schnell abfallenden Serumspiegel nach intravenöser Infusion von 4 g Cephalotin innerhalb 25 Minuten. Die Infusion von 2 g innerhalb von 2 Stunden erscheint dagegen den pharmakokinetischen Eigenschaften dieser Substanz weniger gut angepaßt, wenn sie auch im mittleren Teil der Kurve höhere Spiegel als die 4g-Infusion erbringt. Die Dosierungen von 1 g, intravenös injiziert, und 0,5 g, intramuskulär injiziert, führen zu verhältnismäßig niedrigen Serumkonzentrationen. Dabei liegen die Spiegel nach intravenöser Injektion im Anfang erwartungsgemäß höher, im späteren Verlauf niedriger als die Spiegel nach intramuskulärer Injektion der halben Dosis. Für Cephazolin und Cephradin ergaben sich also günstigere Wirkungsmöglichkeiten als für Cephalotin. Bei den Humanversuchen wurde für Cephradin eine Halbwertszeit von 42 Minuten, für Cephazolin von rund 2 Stunden und für Cephalotin eine solche von 40 Minuten berechnet. (Für den Anfangsteil der Kurven nach intravenöser Applikation gelten jeweils kürzere Halbwertszeiten.) Die längere Halbwertszeit ergibt jedoch Vorteile hinsichtlich der therapeutischen Wirkung.

Ob die Serumspiegel repräsentativ für die Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Infektion in den Geweben sind, ist Gegenstand lebhafter wissenschaftlicher Diskussion. Spitzy führt in seinem Referat "Blut- und Gewebespiegel als Parameter für eine quantitative Chemothera-

pie" (79) an, daß lediglich die am Orte der Infektion erzielte Konzentrationshöhe und -dauer sowie die erzielte Trefferwahrscheinlichkeit zureichende Anhaltspunkte wären. Dies bedeutet, daß nicht der Serumspiegel, sondern der Gewebsspiegel entscheidend für die antimikrobielle Wirkung ist, da die Infektionen sich bekanntlich im Gewebe abspielen. Inwieweit Serum- und Gewebespiegel in einem gewissen Zusammenhang stehen, ist noch nicht eindeutig erwiesen. Abb. 23 gibt einen Überblick über die Gewebespiegel in den einzelnen Organen der Ratte, die Tritium-markiertes Cephradin in oralen Einzeldosen von 50 mg/kg erhielten. Nach 20 Minuten wird Cephradin in allen Geweben gefunden. Die Halbwertszeit lag im Gewebe bei 1 Stunde, im Dünndarm bei etwa 2 Stunden.

Abb. 23 Gewebespiegel von markiertem Cephradin bei der Ratte



Cephradin wird bis zu 99 % innerhalb von 12 Stunden als aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Nach Einzelgaben von 0,5 g Cephradin per os werden in den ersten 0 - 3 Stunden 367 mg ausgeschieden, das sind 74 %. Nach 0 - 6 Stunden sind es 474 mg (= 95 %) und nach 12 Stunden 493 mg (entspricht 99 %). Nach Einzelgaben von 1 g Cephradin per os werden in den Stunden 0 - 3 496 mg (entspricht 49 %) nach 0 - 6 Stunden 781 mg (78 %) und nach 0 - 12 Stunden 903 mg (90 %) ausgeschieden. Die Werte sind in Abb. 24 wiedergegeben.

Abb. 24 Kumulierte Ausscheidung im Urin in mg nach Einzelgaben von 0,5 g und 1 g Cephradin per os (17 und 20 Probanden)

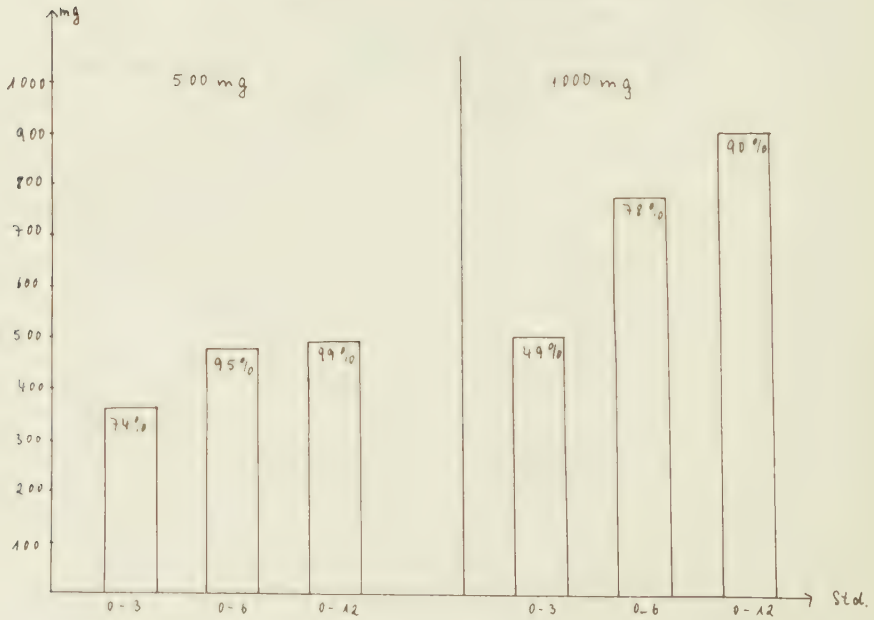


Abb. 25 Urin-Ausscheidung nach 1 g i.m. Gabe von CZ, CT und Cephaloridin

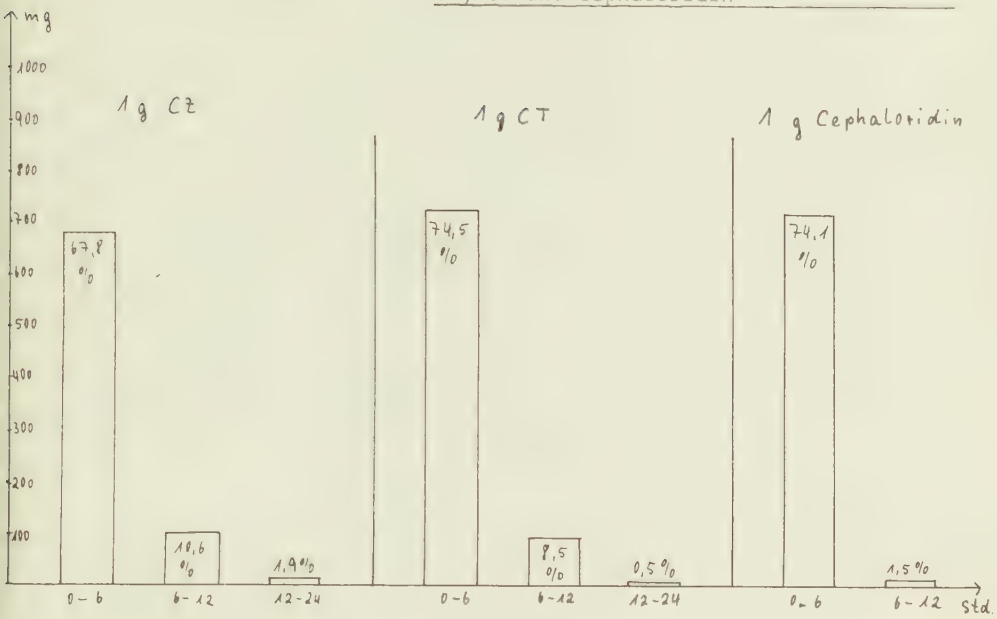


Abb. 25 zeigt die Resultate der Recovery-Untersuchungen von P. Naumann (57). Er injizierte 10 nierengesunden Personen mit je 1 g Cephazolin intramuskulär. Während der ersten 6 Stunden nach Applikation werden zwischen 55,5 und 83,5 % der verabreichten Dosen in antibakteriell aktiver Form ausgeschieden, im Mittel 67,8 %. In der zweiten 6-Stunden-Periode beträgt die Mittlere Ausscheidung noch 10,6 % und in der anschließenden 12-Stunden-Periode noch 1,9 %. Die Gesamt-Recovery in 24 Stunden liegt damit bei 80,3 %. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen von Nishida (82,4 %), Schepper (80,8 %) sowie Shibida und Fuji (86,4 %) überein. In derselben

Abb. 25 sind Vergleichswerte von Cephaloridin und Cephalotin angegeben, die aus früheren Untersuchungen von Naumann unter gleichen Bedingungen hervorgehen.(57) Cephaloridin wird zu 83,5 %, Cephalotin zu 75,6 % nach 24 Stunden ausgeschieden. Die Unterschiede sind sehr gering, allerdings werden die klassischen Cephalosporin-Antibiotika, entsprechend ihrer kürzeren Halbwertszeit, verstärkt schon in der ersten 6-Stunden-Periode ausgeschieden, so daß die Recovery-Raten in den folgenden 6 und 12 Stunden niedriger liegen als bei Cephazolin und Cephradin. Tabelle 9 stellt die zusammenfassenden Ergebnisse dar.

Tab. 9

Zusammenfassende Ergebnisse der Ausscheidung im Urin von Cephradin, Cephaloridin, Cephazolin und Cephalotin nach einmaliger Gabe von 1 g i.m. bzw. oral

Anzahl d.Probanden	Antibiotika	0 - 6 Std. nach Applikation		6 - 12 Std. nach Applikation		12 - 24 Std. nach Applikation		24 Std. Menge	
		mg	%d.Dos.	mg	%d.Dos.	mg	%d.Dos.	mg	%d.Dos.
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
10	Cephazolin	678,2	67,8	105,7	10,6	18,9	1,9	802,8	80,3
10	Cephaloridin	745	74,5	85	8,5	5	0,5	835	83,5
10	Cephalotin	741	74,1	150	1,5	0,5	0,05	756	75,6

Zusammenfassend über die Aktivität in vivo läßt sich folgendes über Cephradin sagen: es hat sehr günstige pharmakokinetische Eigenschaften, wird vom Ort der Injektion schnell resorbiert und erreicht hohe Serumspiegel.

Seine Verteilung im Organismus entspricht etwa der des Penicillin G (Verteilungsvolumen 0,28 - 0,35 ml/g Körpergewicht). Es wird nicht metabolisiert, ist nur minimal an Serumeiweiß gebunden und wird als aktive Substanz nahezu vollständig über die Niere ausgeschieden.

3. Wirkungstyp

Bakteriostase und Bakterizidie sind die beiden Grundformen des antibakteriellen Effektes. Im ersten Fall kommt es zur Verlangsamung des Stoffwechsels, die schließlich zur Unterbrechung der Vermehrung führt, der Vorgang ist reversibel, und andererseits kann eine mit dem Leben der Bakterienzelle nicht mehr zu vereinbarende Schädigung eintreten, ein irreversibler Vorgang, der "Bakterizidie" genannt wird. In Tab. 10 sind die wichtigsten Chemotherapeutika aufgeführt, eingeteilt in solche, die in allen Versuchsanordnungen und therapeutisch realisierbaren Konzentrationen bakteriostatisch wirden, in solche, die in Teilung oder auch in der Ruhephase des Stoffwechsels befindliche Bakterien abtöten und in die Gruppe der "vorwiegend bakteriostatischen" Substanzen. Diese können manchmal in hohen Konzentrationen oder gegen gewisse Spezies einen bakteriziden Effekt entfalten.

Tab. 10 Bakteriostatische und bakterizide Chemotherapeutika

Bakteriostatisch	vorwiegend bakteriostatisch	bakteriozid
Sulfonamide	Tetracycline	Penicilline
	Chloramphenicol	Cephalosporine
	Makrolide	Aminoglykoside
	Erythromycin	Neomycin
	Cleandomycin	Kanamycin
	Spiramycin	Gentamycin
	Lineomycine	Streptomycin
	Rifamycine	Vameomycin
	Nitrofuranderivate	Cycloserin
	Nalidixinsäure	Bacitracin
		Polymyxine

Cephalosporine wirken auf proliferierende sensible Keime bereits in sehr niedrigen Konzentrationen bakterizid. Sie erfüllen damit eines der eingangs genannten Kriterien für wichtige Eigenschaften neuer Chemotherapeutika. Beispielsweise werden Kulturen von Staphylococcus aureus und E. coli, Proteus mirabilis und Klebsiella pneumoniae schon bei der 3 bis 4fachen MHK abgetötet. Diese Eigenschaft ist im Hinblick auf den Einsatz eines Antibiotikums, besonders bei schweren Infektionsabläufen sowie bei bestimmten Patientengruppen (Neugeborene, Säuglinge, alte Patienten mit ungenügender humoraler und zellulärer Abwehrlage, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand etc.) klinisch-therapeutisch oftmals bedeutsam.

Die therapeutischen Chancen der Cephalosporine bei Infektionen mit den klinisch wichtigsten Bakterien entsprechen einer Wahrscheinlichkeit von 53,8 %. Durch die relative Atoxizität dieser Chemotherapeutika sind durch Dosiserhöhung auch jene Keime mit verminderter Empfindlichkeit einzubeziehen; die Treffsicherheit erhöht sich dann um etwa 10 bis 20 %, während bei den hochempfindlichen Varianten dieser Keimarten die bakterizide Potenz der entsprechenden Antibiotika ausgeschöpft werden kann.

Wie die anderen Cephalosporine entfaltet Cephradin seine bakterizide Aktivität nur auf die Proliferationsphase der Bakterienzelle. Dies kann der Grund zur Kreuzresistenz mit den anderen Antibiotika dieser Gruppe (Cephalexin, Cephaloglycin, Cephalotin) sein, aber nicht mit Ampicillin, Tetracycline oder Chloramphenicol. Die unterschiedliche Qualität des antibakteriellen Effektes läßt sich zurückführen auf den molekularen Wirkungsmechanismus und auf die Folgen, die die Blockierung bestimmter bakterieller Funktionen oder Strukturen bei den verschiedenen Bakterienspezies nach sich zieht.

4. Wirkungsmechanismus

Die attraktive Vorstellung, daß ein ideales Chemotherapeutikum den Erreger treffen soll, ohne die Wirtszellen zu schädigen, ist mit der Klasse der β-Lactam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine) zur praktischen Tatsache geworden.

(Ihre allgemeine Bezeichnung β-Lactam-Antibiotika bezieht sich auf den im Formelbild eingerahmten als β-Lactamring bezeichneten Molekülteil, s. dazu Abb. 6). Empirisch entdeckt und entwickelt, wurde nachträglich auch ihr Wirkungsmechanismus aufgeklärt und somit diese Idealvorstellung wissenschaftlich untermauert. Der antibakterielle Effekt der bekannten β-Lactam-Antibiotika beruht auf einer Hemmung bakterieller Stoffwechselvorgänge, die den Zellen des animalischen Reiches nicht eigen sind. (Das als selektive Toxizität bezeichnete Verhältnis zwischen der Empfindlichkeit der bakteriellen und animalischen Zellen ist deshalb bei Präparaten dieses Wirkungstyps besonders günstig.) Die Zellwand der Bakterien stellt eine komplexe Struktur dar, die es bei der höher organisierten tierischen Zelle nicht gibt. Sie hat unter anderem die biologische Funktion, die konstante Form der Zelle sowie ihre Stabilität zu gewährleisten. Diese Aufgabe fällt dem Murein zu (Synonyma: Peptidoglykan, Glykopeptid, Mukopeptid), einem netzartigen Riesenmolekül, das den gesamten Zelleib einhüllt und die osmotische Druckdifferenz zwischen dem Innern der Zelle und ihrer Umgebung abfängt. Ist die Festigkeit dieses Moleküls gestört, so bläht sich die Zelle wegen des hohen Innendruckes auf; sie verliert ihre charakteristische Form und platzt schließlich.

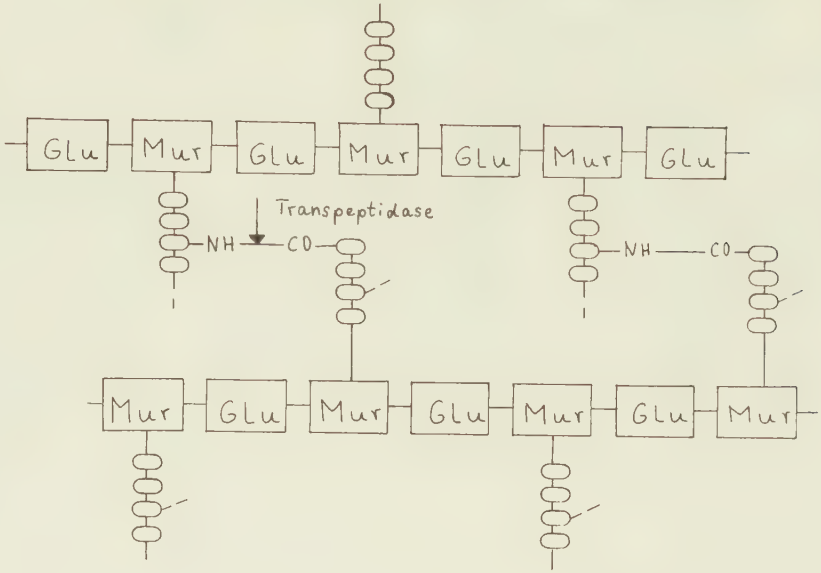
An welcher Stelle der Biosynthese dieses Moleküls greifen nun die β -Lactam-Antibiotika ein?

Ausgedehnte Untersuchungen über die Biosynthese des Mureins sowie über die Möglichkeit der Hemmung der einzelnen synthetischen Schritte durch Penicillin bewiesen, daß der letzte Syntheseschritt, nämlich die Quervernetzung der linearen Saccharidpolymere über Peptide, den Angriffspunkt der β -Lactam-Antibiotika darstellt. Eine ganze Reihe von experimentellen Ergebnissen sprach für diesen Ort der Wirkung. So wurde in vitro in einem zellfreien System nachgewiesen, daß unter Penicillineinfluß die Synthese des Mureins nur bis zum linearen nicht-quervernetzten Saccharidpolymer erfolgen kann, da das Enzym des letzten Syntheseschrittes, die quervernetzende Mureintranspeptidase, gehemmt wird. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß sich in vivo an den Stellen der Neubildung von Zellwand unter dem Einfluß von Penicillin das lineare Polymer in Form von fibrösem Material anstelle der normalen quervernetzten Substanz ansammelt. Verschiedene Versuche wurden gemacht, um den Wirkungsmechanismus der β -Lactam-Antibiotika mit ihrer chemischen Struktur in Einklang zu bringen. Am ehesten dürfte wohl die Vorstellung von Strominger zutreffen, der auf die sterische Ähnlichkeit des Penicillinmoleküls und eines der Substrate des quervernetzenden Enzyms (Mureintranspeptidase), nämlich des D-alanyl-D-analin-Endes der Peptidkette des Mureins

hinweist (83). Anstelle dieses natürlichen Substrates reagieren die β -Lactam-Antibiotika mit dem Enzym, indem sie wahrscheinlich einen Thioester zwischen der Karboxylgruppe des β -Lactam Ringes und einer SH-Gruppe im aktiven Zentrum des Enzyms bilden.

Abb. 26

Schematische Darstellung der generellen Struktur des Mureins bakterieller Zellwände



Glu = N-Azetylglukosamin

Mur = N-Azetylmuraminsäure

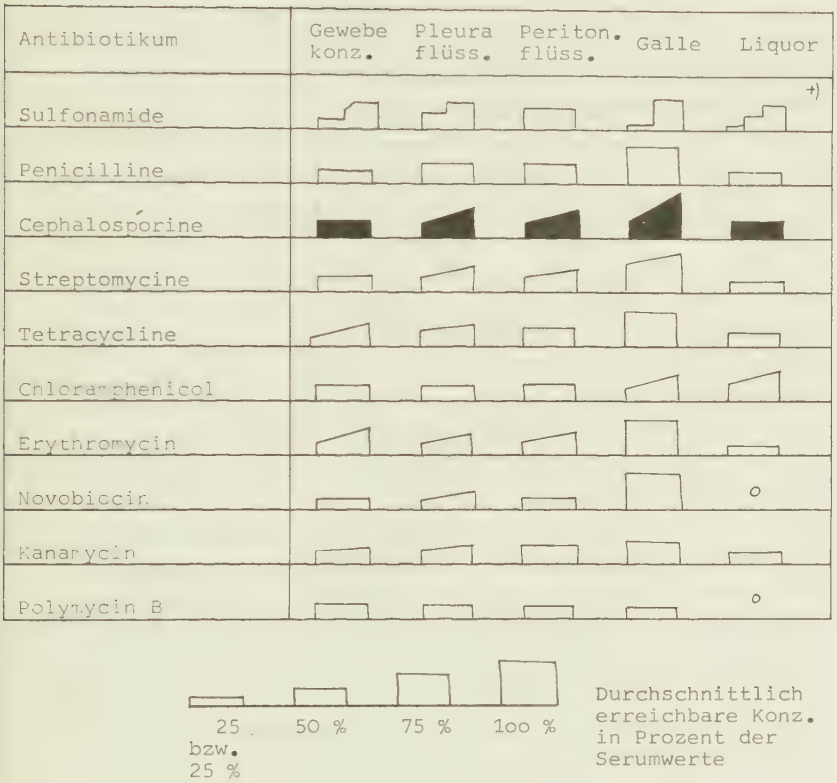
O = Aminosäuren

Aus dem Angriffspunkt der Cephalosporine geht klar hervor, warum diese Antibiotika bakterizid wirken und warum sie nur während der Teilungsphase der Bakterien ihre Wirkung entfalten.

C. Indikationen

Je nach Art der Infektion muß die Indikation der einzelnen Mittel auf die pharmakokinetischen Gegebenheiten abgestimmt werden: bei Gallenweginfektionen sind Medikamente mit hoher Ausscheidung durch die Galle vorzuziehen, bei Pyeloneph ritis Antibiotika mit ausreichenden Nierengewebskonzentrationen (alle in Frage kommenden Chemotherapeutika mit Ausnahme von Nitrofurantoin oder Nalidixinsäure) und bei Meningitiden Chemotherapeutika mit guter Liquorgängigkeit. Diese pharmakokinetischen Besonderheiten soll Abb. 27 verdeutlichen.

Abb. 27 Diffusion einzelner Chemotherapeutika in Körperflüssigkeiten



+) Unterschiede bei einzelnen Präparaten

Wann ist nun die Indikation für die Anwendung der Cephalosporine gegeben? Bei allen Infektionen, die in das Spektrum der Penicilline fallen. Da die Penicilline aber im allgemeinen die größere Wirkungsintensität haben, die Oxacilline bei Staphylokokkeninfektionen, das Ampicillin

im gramnegativen Bereich, sollen die Cephalosporine gegeben werden, wenn

- die Keime gegen die Penicilline resistent, gegen die Cephalosporine aber empfindlich sind und (oder)
- der Patient gegen Penicillin mit Hautallergien reagiert hat.

Bei weniger schweren Infektionen, also bei nicht unmittelbar lebensbedrohlicher Situation kann die Therapie eingeleitet werden mit einem der Cephalosporinantibiotika. Ist nach 48stündiger Therapie kein Ansprechen ersichtlich, sollte dann aber Gentamycin hinzugegeben werden. Als Alternative stehen auch hier die Tetracycline oder Chloramphenicol in Reserve. Nach Eintreffen des bakteriologischen Befundes sollte die umfassende Therapie zugunsten einer gezielten verlassen werden. Dies ist im günstigsten Fall nach 12 Stunden möglich ("Direktresistenz"), längstens nach 2 - 4 Tagen.

Bei schweren Infektionen, bei denen das Ergebnis einer bakteriologischen Voruntersuchung nicht abgewartet werden kann, muß ein Antibiotikum zum Soforteinsatz gelangen, das den üblicherweise vorkommenden Erregern am ehesten gerecht wird. Die Untersuchungen über die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Keime haben ergeben, daß neben den Bakterien der Koligruppe (unter ihnen besonders Klebsiella-Aerobacter-Arten), Enterokokken, Staphylokokken, Proteus und Pseudomonas nicht nur die häufigsten Erreger bakterieller Infektionen sind, sondern aufgrund der allgemein zu beobachtenden Resistenzerscheinungen sogenannte Problembakterien darstellen. Durch ihre Affinität zum Hospitalmilieu infolge Selektion, Adap-

tations- und Widerstandsfähigkeit bedingen sie die Erscheinungen des Hospitalismus, allerdings unter unterschiedlichen epidemiologischen Voraussetzungen. Die Indikation bei lebensbedrohlichen Infektionen hat also so umfassend zu erfolgen, daß möglichst alle der genannten Problembakterien im Wirkungsfeld der gewählten Therapie liegen. Diese ist auch sehr gut durch eine Kombination von einem Cephalosporin-Antibiotikum und Gentamycin zu erreichen. (Jedoch mehren sich in der letzten Zeit Beobachtungen, daß diese Kombination ein eindeutig höheres nephrotoxisches Potential hat als die Einzelkomponenten.) Die Kombinationstherapie (zwei oder mehr Antibiotika) sind also in Notfallsituationen (z.B. Sepsis, Pneumonie, Meningitis) bei unbekanntem Erreger und bei Mischinfektionen mit zwei unterschiedlich empfindlichen Keimen indiziert. Im allgemeinen sollten bakteriostatische und bakterizide Antibiotika nicht miteinander kombiniert werden, da letztgenannte nur in der durch bakteriostatische Substanzen verhinderten Wachstumsphase wirksam sind. Jede Komponente einer Kombinationstherapie muß in voller Dosierung verabreicht werden. Individuell gewählte Kombinationen sind starren vorzuziehen. (Ausnahme: Trimethoprim/Sulfamethoxazol) Bei Penicillin- oder Cephalosporinallergie kann Gentamycin allein eingesetzt werden.

Zusammenfassend gibt Tab. 11 einen Überblick über die Indikationen von Antibiotika bei Infektionen mit den verschiedenen Keimen.

Tab. 11 Überblick über die Indikationen der Antibiotika bei Infektionskrankheiten mit versch. Keimen

Infektions-krankheiten	Häufigkeit versch. Keime 1	2	3	Nach der häufigsten Erregerart zu empfehlende Antibiotika
Harnweginfekt., Urosepsis	E. coli 65 %	Proteus 10 %	Strep.faecalis 8% Ps.aeruginosa 4% Klebs.-Enterobac. 4%	Ampicillin, Carbenicillin, Cephalosporine, Sulfonamide, Nitrofuran., Gentamycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Pneumonie Bronchopneumonie	D.pneumoniae	St.aureus	Streptokokken H.influenzae E.coli Klebs.-Enterobac. Mykoplasmen	Ampicillin, Isoxazolylpenicillin, Cephalosporine, Chloramphenicol, Gentamycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, (=TMP/SMX), Erythromycin
Chron. Bronchitis	H.influenzae 70 %	D.pneumoniae 15 %	St.aureus Streptokokken Ps.aeruginosa Klebs.-Enterobac.	Ampicillin, Tetracyclin, TMP/SMX Acidocillin
Gallenweginfekt., Cholangiosepsis	E. coli 50 %	Streptokokken 30 %	St.aureus Proteus Salmonellen	Ampicillin, Cephalosporine, Chloramphenicol, Gentamycin, TMP/SMX
Knochenmark-eiterungen	St.aureus 80 %	Streptokokken 10 %	D.pneumoniae Salmonellen E.coli	Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Lincomycin und Clindamycin
Nasennebenhöhlen	St.aureus	D.pneumoniae	Streptokokken H.influenzae Klebs.-Enterobac.	Penicillin G u.V sowie Propicillin, Erythromycin, Lincomycin u. Clindamycin, Acidocillin
Wunden	St.aureus	Bacterioides u.a. Anaerobier	Streptokokken Proteus E. coli Ps.aeruginosa	Penicillin G.u.V sowie Propicillin, Isoxazolylpenicillin, Cephalosporine
Meningitis des Erwachsenen	N.mening. 50 %	D.pneumoniae 15 %	H.influenzae 15 E. coli Proteus St.aureus	Ampicillin, Isoxazolylpenicillin, Chloramphenicol, Gentamycin, Penicillin G u. V

D. Nebenwirkungen

Neue therapeutische Möglichkeiten bringen meist jedoch auch neue Probleme durch Nebenwirkungen mit sich. Bei der Therapie mit Cephalosporinen treten selten Nebenwirkungen auf. Sie sind bei den Derivaten untereinander im allgemeinen ähnlich und weichen nur in einigen Punkten voneinander ab. Insgesamt können die Nebenwirkungen in toxische, allergische, biologische und teratologische eingeteilt werden.

1. Toxische Nebenwirkungen

Die toxischen Reaktionen werden aus dem Wirkungsmechanismus der Antibiotika verständlich. Durch die Hemmung der Biosynthese der Bakterienzellwand erklärt sich die nahezu selektive Toxizität des Penicillin- bzw. Cephalosporinmoleküls gegenüber der Bakterienzelle.

Unter den Cephalosporinen sind die möglichen nephrotoxischen Eigenschaften des Cephaloridins zu nennen. Im Tierexperiment konnten an Ratten bei einer Dosierung von 0,2 g/kg/die histologisch Tubulusnekrosen nachgewiesen werden. Kaninchen reagierten bereits auf 0,1 g/kg/die mit diesen Veränderungen. Auch klinisch liegen Hinweise über die Nephrotoxizität überhöhter Cephaloridindosen (mehr als 8 g/die) vor, die sich in glomerulären und tubulären Störungen äußert. Die Kasuistik berichtet über akutes Nierenversagen (23), Rest-N-Erhöhungen, Proteinurie, Zylin-

drurie und Mikrohämaturie. 4 g Cephaloridin pro Tag gelten im allgemeinen als Grenzdosis und werden auch bei längerer Gabe reaktionslos toleriert. Eine Kombination mit anderen potentiell nephrotoxischen Antibiotika sollte verhindert werden. Bei Cephalotin, Cephalexin, Cephaloglycin und Cephradin wurde keine sichere Nephrotoxizität beschrieben. Die klinische Erfahrung lehrt, daß selbst Höchstdosen, über längere Zeit appliziert, keine Nierenschäden induzieren; auch bei Niereninsuffizienz sind die Medikamente der Nierenleistung entsprechend dosiert anwendbar. Da Cephradin in Serum und Gewebe kumulieren kann, sollte bei Patienten mit erwiesenem oder vermutetem Nierenschaden die Dosierung reduziert oder das Dosierungsintervall verlängert werden, da die Cephalosporine vorwiegend renal ausgeschieden werden. Diese Verlängerung des Dosierungsintervalls hat sich der geänderten Halbwertszeit (diese kann aus der endogenen Kreatininclearance geschätzt werden) des Präparates anzupassen in dem Sinne, daß das unter normalen Bedingungen der Nierenfunktion bestehende Verhältnis Dosierungsintervall: Halbwertzeit aufrechterhalten wird.

Rezidivierende Thrombophlebitiden sind die Folge von Cephalotin-Dauertropfinfusionen. Die therapeutisch ohnehin effektivere Form der Kurzinfusion vermeidet diese Nebenwirkung, wenn die Injektionsstellen jeweils gewechselt werden.

Eine Immunantwort auf Cephalosporine ist offensichtlich sehr verbreitet, da bei vielen Menschen Serumantikörper gegen Cephalosporine nachgewiesen werden können. Trotzdem werden klinisch signifikante immunhämatologische Reaktionen, wie ein positiver direkter Antiglobulin-(Coombs-)Test, immunhämolytische Anämien, Granulozyto- und Thrombopenien nur sehr selten beobachtet. Empfindliche passive Hämagglutinationsteste bieten die Möglichkeit, die gegen Cephalosporine gerichteten Serumantikörper zu erfassen, und bilden die Voraussetzung für die Diagnose und das Studium der durch diese Medikamente hervorgerufenen immunhämatologischen Veränderungen. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (Gralnick, McGinnis 1967; Molthan, Reidenberg, Eichmann 1967; Spath 1973), die nach Behandlung mit Cephalosporinen häufig positive direkte Coombs-Tests beobachteten (bis zu 74 %), konnten bei neueren prospektiven Untersuchungen von 195 Patienten insgesamt nur in 7 Fällen positive direkte Coombs-Tests festgestellt werden. (80) Dies entspricht einer Inzidenz von 3,5 %. Zu den auffallenden Unterschieden zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher zählen die Selektion des untersuchten Krankengutes, die verabreichte Dosis und möglicherweise auch die Art des Cephalosporinderivates sowie die Konzentration bestimmter Serumproteine und methodische Umstände. Hypalbuminämie und Ausscheidungsstörungen der Niere erhöhen die Anteilshäufig-

keit positiver Testergebnisse. Wahrscheinlich wird ein Komplex aus Plasmaeiweiß (β-, γ-Globulin) und Cephalosporinen über den Antibiotikaanteil an Erythrozyten fixiert; die Agglutination erfolgt durch die Reaktion des Coombs-Serums mit der Eiweißkomponente. Neben einer immunologischen Bindung von Cephalosporinantikörpern kann auch eine nicht immunologische Anlagerung von zahlreichen Plasmaproteinen an die Erythrozyten unter Cephalosporineinwirkung erfolgen. Solche nicht immunologisch an die cephalosporinbeladenen Erythrozyten gebundenen Eiweißkörper können ebenfalls die Ursache für einen positiven direkten Coombstest bilden, wenn das verwendete Coombsserum zufällig Aktivität gegen einen oder mehrere dieser Eiweißkörper besitzt. Gelegentlich treten hämolytische Anämien auf - sonst ist der zwar interessante Befund klinisch ohne Belang, wenn keine signifikante Hämolyse besteht und verschwindet bald wieder nach Absetzen der Therapie. Dieser alleinige Befund stellt keine Indikation zum Absetzen des Medikamentes dar, er stört lediglich die Minor-Seite bei der Blutgruppen-Kreuzprobe. Diese positiven Coombs-Tests traten bei Cephalotin und Cephalexin auf, nicht bei Cephaloridin. Für Cephradin wurden bislang noch keine positiven Tests dieser Art beschrieben.

Bei drei Beobachtungen von Granulozytopenien unter Cephalosporintherapie konnte ein Immunmechanismus für

die Entstehung dieser Zytopenieform mit größter Wahrscheinlichkeit verantwortlich gemacht werden. In den Seren dieser Patienten waren gegen Cephalotin gerichtete Antikörper bei zwei dieser Patienten zu exzessiv hohen Titern vorhanden (80). Indirekte Immunfluoreszenzstudien ergaben, daß nur mit Cephalosporinen behandelte homologe Granulozyten mit den Seren dieser Patienten positive Reaktionen hervorriefen. (43) Nach Absetzen der Cephalosporinpräparate, die in keinem der Fälle länger als sechs Tage verabreicht worden waren, normalisierte sich die Granulozytenzahl wieder. Auch in anderer Literatur ist kein Fall einer irreversiblen Agranulozytose durch Cephalosporine bekannt. Unter Cephalosporingabe sind auch Thrombopenien gesehen worden, deren Immunmechanismus den die Erythrozyten und Granulozyten betreffenden Veränderungen entsprechen dürfte.

Nach der Behandlung mit Cephradin kann eine falsch-positive Reaktion auf Glukose im Urin mit Benedicts-, Fehlings-Reagenz oder mit Clinitest-Tabletten vorkommen aber nicht mit Tests auf Enzymbasis.

2. Allergische Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen sind in unterschiedlicher Häufigkeit bei allen Antibiotika möglich. Ein praktisch außerordentlich wichtiges Problem stellt die Frage der Kreuzallergie

zwischen Penicillin und Cephalosporinderivaten dar. Zwar sind die Kerne der Penicillin- und Cephalosporinderivate nicht identisch, beiden Gruppen ist aber der β-Lactam-Ring gemeinsam, welcher bei der Bildung der Eiweißkonjugate beteiligt ist und für die Kreuzreaktionen verantwortlich sein könnte. Während die 6-Amino-Penicillansäure den Kern der Penicillinderivate bildet, weisen die Cephalosporine, wie schon oben erwähnt, als Kern die 7-Amino-Cephalosporansäure auf. Diese Strukturen kämen für Kreuzreaktionen innerhalb dieser Antibiotikagruppen in Frage. Die Abkömmlinge des Penicillins und der Cephalosporine unterscheiden sich durch ihre Seitenketten, welche für unterschiedliche Immunreaktionen verantwortlich sein können. Unterschiede zwischen den Seitenketten können erklären, warum zwischen Penicillin- und Cephalosporinderivaten Kreuzreaktionen fehlen können. Abgesehen von gleichen Kernstrukturen können identische Seitenketten für Kreuzreaktionen zwischen und innerhalb dieser Antibiotikagruppen die Ursachen darstellen.

Während sich derzeit bei bekannter Cephalosporinallergie die Frage einer Kreuzallergie mit Penicillin wohl nur äußerst selten stellt, ergibt sich umgekehrt weitaus häufiger das therapeutische Problem, ob bei bekannter Penicillinallergie Cephalosporine verabreicht werden können. Bis heute gibt es keine absolut verläßliche Methode, um mit Sicherheit voraussagen zu können,

ob bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte von Penicillinallergie Cephalosporine ohne Risiko verabreicht werden können. Selbst die in der Allergiediagnostik sehr bewährten Hautteste liefern gelegentlich Ergebnisse, die nicht mit den tatsächlichen klinischen Verhältnissen übereinstimmen. Daher bleibt für die Beurteilung der Kreuzallergie zwischen Penicillin und Cephalosporinen die - zwar retrospektive - klinische Beobachtung und genaue immunologische Abklärung des Einzelfalles die wohl wichtigste Untersuchungsmethode. Tab. 12, in welcher aus der Literatur zusammengestellte Ergebnisse enthalten sind, zeigt die Inzidenz allergischer Reaktionen auf vier verschiedene Cephalosporinderivate bei Patienten mit und ohne Penicillinallergie in der Vorgeschichte auf.

Tab. 12 Allergische Reaktionen auf Cephalosporinpräparate bei Patienten mit und ohne Penicillinallergie

Patienten-zahl	Penicillin-allergie	Zahl der allergischen Reaktionen	% der allergischen Reaktionen	Bemerkungen
		Cephaloridin		
3471	nein	86	2,5 %	Urtikaria, Exanthem, Fieber
109	ja	14	13,0 %	
		Cephalotin		
2045	nein	21	1,0 %	Anaphylaxis, Exanthem od. Urtikaria
138	ja	8	5,8 %	" " " "
		Cephalexin		
7819	nein	87	1,1 %	Exanthem, Urtikaria, Exanthem + Urtikaria, diverse Erscheinungen
291	ja	19	6,5 %	"
		Cefalozin		
254	nein	2	0,8 %	Exanthem
21	ja	1	5,0 %	"
		Cephradin		
60	nein	0		-
0	ja	0		-

Die Inzidenz der allergischen Reaktionen auf Cephalosporine liegt bei den Patienten mit Penicillinallergie etwa fünf- bis sechsmal höher als bei den nicht-penicillinallergischen Patienten. Auf den ersten Blick mögen diese Ergebnisse eine Kreuzallergie zwischen Penicillin und Cephalosporinen nahelegen. Verschiedene Tatsachen sprechen aber dafür, daß viele solcher Überempfindlichkeitsreaktionen eher auf einer unabhängig erworbenen Allergie auf Cephalosporine, als auf einer Kreuzreaktion mit Penicillin beruhen. Diese Behauptung wird gestützt auf die gleichzeitige Bestimmung der Titer der Penicillin- und Cephalosporinantikörper im Serum von Patienten, die Penicillin oder Cephalosporine erhielten. Die Ergebnisse ergaben, daß nach Penicillingaben bei 59 % ein alleiniger Anstieg des Penicillinantikörpers, bei 22 % des kreuzreagierenden Cephalotinantikörpers auftrat. Nach Cephalosporingaben kam es bei 25 % zum ausschließlichen Anstieg des Cephalotinantikörpers, bei 16 % wies nur der kreuzreagierende Penicillinkörper einen Titeranstieg auf. Bei gleichzeitiger Titration dieser Antikörper wurden bei insgesamt 56 % der Fälle deutlich diskordante Titer gefunden (Tab. 13).

Tab. 13 Verhalten der hämagglutinierenden Penicillin- und Cephalotinantikörper bei Penicillin- und Cephalosporinbehandlung

Penicillingabe		
	Anstieg des Penicillinantikörpers	78 %
	Anstieg des Cephalotinantikörpers	22 %
Cephalosporingabe		
	Anstieg des Cephalotinantikörpers	84 %
	Anstieg des Penicillinantikörpers	16 %
Diskordante Titer		
	Penicillinantikörper höher 44 %	56 %
	Cephalotinantikörper höher 12 %	

Aus diesem Verhalten der beiden Antikörper kann abgelesen werden, daß Kreuzreaktionen zwischen Penicillin und Cephalosporinen zwar vorkommen, jedoch nicht obligat sind. Sich voneinander unabhängig verhaltende Penicillin- und Cephalotinantikörper werden immer wieder gesehen. Darüberhinaus haben klinische Beobachtungen gezeigt, daß bei Penicillinallergien ein signifikant höheres Risiko für allergische Reaktionen auch auf Medikamente, die immunologisch keine Beziehung zu Penicillin aufweisen, besteht. Weiterhin sind Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cephalosporine bei Patienten, die vor und nach solchen allergischen Reaktionen Penicillin ohne Schwierigkeiten vertragen haben, bekannt. Mit diesen Feststellungen soll die Möglichkeit der Kreuzreaktion zwi-

schen Penicillin und Cephalosporinen keineswegs ausgeschlossen werden, sondern darauf hingewiesen werden, daß trotz einer vorausgegangenen Immunreaktion mit Penicillin eine immunologisch unabhängige Sensibilisierung mit Cephalosporinen, welche von einer echten immunologischen Kreuzreaktion unterschieden werden muß, erfolgen kann. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Weinstein und Kaplan (90) zu beachten, daß die klinische Praxis gezeigt hätte, daß Patienten mit Penicillinallergie trotz Anwesenheit von kreuzreagierenden Antikörpern therapeutische Dosen von Cephalosporinen gewöhnlich gut vertragen. Sicherlich gilt auch heute noch die von der American Academy of Allergy getroffene Feststellung, daß die Kreuzreaktion zwischen den verschiedenen halbsynthetischen Penicillinen und Cephalosporinen weiterer Untersuchungen bedürfen.

3. Biologische Nebenwirkungen

Die biologischen Reaktionen sind in mehr oder weniger starkem Umfang ein Problem jeglicher Behandlung mit antibakteriellen Chemotherapeutika. Man unterscheidet:

a) Direkte, bakteriell bedingte Nebenwirkungen. Hierzu zählen der Infektionswechsel, d.h. resistente, in der Minderzahl vorhandene Keime einer Mischflora können überwuchern, wenn der antibiotikasensible Partner reduziert oder eliminiert ist und somit das Krankheitsbild beherrschen. Die Superinfektion kann durch sonst harmlose Symbionten erfolgen - endogen -

(candidiasis z.B.) oder auch exogen. Hierzu zählen die Infektionen, die unter dem Begriff Hospitalismus zusammengefaßt sind, also Infektionen mit Keimen, die sich durch ihre Resistenz, ihre Adaptations- und Widerstandsfähigkeit im Hospitalmilieu auszeichnen.

b) Indirekte biologische Nebenwirkungen sind vorwiegend im Gastrointestinaltrakt zu verzeichnen und sind meist komplexer Natur: Neben einer Reduzierung der Darmflora spielen allergische und toxische Reaktionen sowie hypovitaminotische Syndrome eine Rolle. Auch das Kolo-genito-anorektale Syndrom sowie Stomatitis, Glossitis, Pharyngits haben einen ähnlichen Entstehungsmechanismus. Die schwerste Form einer gastrointestinalen Störung dürfte die postoperative Staphylokokken-Enterokolitis sein, die nicht mehr so häufig gesehen wird, aber auch postoperativ ohne Antibiotikatherapie zustande kommen kann.

In diesem Zusammenhang sind auch die schweren, komplikationsreichen Schockzustände bei septischen Erkrankungen mit gramnegativen, endotoxinbildenden Bakterien (Salmonellen, Shigellen, Brucellen, E. coli, Proteus, Pseudomonas u.a.) zu nennen. (Schwarzmann-Sanarelli-Syndrom). Der therapeutische Schock nach massiver Antibiotika-Therapie zu Behandlungsbeginn in Form einer Herxheimer-Reaktion muß ebenfalls hier erwähnt werden. Schließlich führt eine frühzeitige Chemotherapie durch Hemmung der Immunisierung oft zu Rückfällen und ist z.B. beim Typhus abdominalis Teilursache für eine nachfolgende Dauer-

ausscheidung der Bakterien.

Wenn manche Bakterien von Anfang an gegen Cephalosporine resistent sind, spricht man von einer primären Resistenz. Von größerer Bedeutung ist jedoch die sekundäre Resistenz. Diese wird nicht nur in der Generationsfolge vererbt, sondern kann auch horizontal übertragen werden. Nach Art einer "intellektuellen Information" geht Resistenz durch sogenannte Episomen, kleine, nicht kerngebundene, im Plasma schwimmende Teilchen aus Nukleinsäuren, den Genen also sehr ähnlich, von einem Individuum auf ein benachbartes über. Diese Episomen sind "infektiös", d.h. sie können sich außerhalb des Kernteilungsrhythmus in den Bakterien vermehren und auf andere, benachbarte übergehen, nicht nur auf Erreger der gleichen Art, sondern auch auf andere Arten. So kann innerhalb kürzester Frist eine ganze gemischte Population resistent werden. So sind oftmals mehrere Resistenzen gekoppelt; d.h. daß Bakterien, die noch nie mit dem einen Antibiotikum in Berührung gekommen sind, gegen dieses resistent sind.

Eine weitere wichtige Frage ist die der Persistenz. Hier treten Keime, sogenannte Persister auf, die unter der Therapie in leicht veränderter Form weiterbestehen, nachher aber ihre Ausgangsform wiedergewinnen und zu neuen Schwierigkeiten für den Patienten führen. Zu solchen persistierenden Formen kann es durch Cephalosporine kommen, die ja in die Synthese der Zellwand, das Stützgerüst des Bakteriums eingreift. So kommt es zu einer Elongation der Zelle, sie teilt sich nicht

mehr. Man kann aberunter dem Mikroskop sehen, daß diese Bakterien immer noch leben. Sie werden immer länger, schnüren sich aber nicht mehr ab, weil das Zellwandwachstum an der wichtigsten Stelle, am Teilungsort, nicht mehr funktioniert. Die Zellwand bekommt dann etwas wie eine "Laufmasche". Der Zellinhalt stülpt sich heraus. Unter normotonen Bedingungen platzt die Zellmembran. Der Inhalt läuft aus; das Bakterium ist abgetötet. Findet aber der Vorgang unter den hypertonen Bedingungen der Niere statt, wo außen eine erhöhte Salzkonzentration herrscht, dann hält das äußere Milieu dem Innendruck stand. Das zellwandlose Bakterium wird rund, es nimmt die "optimale Form" an und überlebt mit der Zellmembran ohne die Zellwand. Wird nun die Therapie abgesetzt, bildet sich die Zellwand neu. Die Ausgangsform ist wieder da. Diese Situation kann ebenfalls ein Grund sein für einen "endogenen Reinfekt" und somit eine gewisse Form der Chronizität.

4. Teratologische Nebenwirkungen

Medikamente können von der Mutter über Plazenta und Nabelschnur in den Fetus und von diesem durch Haut, Schleimhaut und Urin in das Fruchtwasser gelangen. Peri- und postnatale Wirkungen wurden bei Ratten mit einer Dosis von 0,1 und 0,3 g/kg Cephalosporin durchgeführt und ergaben keinerlei Hinweise auf eine teratogene oder embryotoxische Wirkung. Auch in klinisch-pharmakokinetischen Untersuchungen wurden bislang keine derartigen Nebenwirkungen festgestellt. Dennoch sollte - wie bei jeder anderen Antibio-

tikatherapie - aus grundsätzlichen medizinischen Erwägungen die Medikation mit Cephalosporinen im ersten Schwangerschaftsdrittel nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte man sich überhaupt den Leitgedanken zu eigen machen, daß jede Chemotherapie als kontraindiziert zu betrachten ist, wenn symptomatische Maßnahmen zum gleichen Therapieerfolg führen.

Eine weitere bis jetzt nicht erwähnte Nebenwirkung der Antibiotika ist die Erschwerung der bakteriellen Diagnostik durch das Auftreten antibiotikavorgeschädigter Stämme mit nunmehr atypischen Merkmalen. So kann die Erkennung üblicherweise gelbwachsender Staphylokokken ohne Hinzuziehung von Pathogenitätstests recht schwierig werden. Auch die Anfärbbarkeit der Keime leidet u.U. durch Antibiotika-Behandlung. Die Verschleierung eines Befundes durch Antibiotika bezieht sich also nicht nur auf die Klinik, sondern sie kann auch den Bakteriologen erheblich belasten.

E. Prophylaxe

Eine "antibiotische Abdeckung" mit Cephalosporinen ist bei Virusinfektionen, Corticoid-Therapie, Leukopenie oder schweren Erkrankungen, wie Schlaganfall, Herzinfarkt etc. nicht gerechtfertigt und sogar gefährlich. Bei infektionsgefährdeten Patienten sollte nur dann eine Antibiotikatherapie eingesetzt werden, und zwar hochdosiert, wenn die für die bakterielle Infektion maßgeblichen Kriterien positiv sind. Indiziert ist dagegen eine Antibiotikaprophylaxe bei Streptokokkenrheumatismus, chronischer Bronchitis, chirurgischen Eingriffen in infizierten Gebieten, Fremdkörperoperationen und offenen Frakturen.

I. Zusammenfassung

30 Patienten wurden wegen bakteriellen Infektionen mit Cephradin+) behandelt. Es handelte sich um: 11 Wundeiterungen, 8 Atemweginfektionen, 3 Gallenweginfektionen, 3 Darminfektionen, 2 Fisteln, 1 Osteomyelitis, 1 Strumitis, 1 Pilomidalsinus. Vom bakteriologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg wurden im Antibiogramm in 36,7 % der Fälle E. coli, in 20 % Klebsiellen, in je 16,7 % Proteus mirabilis und Pneumokokken, in 13,3 % Pseudomonas aeruginosa, in 10 % Staphylokokken und in je 3,3 % Streptokokken und Corynebacter diphteriae nachgewiesen.

30 weitere Patienten erhielten Cephradin zur Infektionsprophylaxe. Bei ihnen lagen Pankreaszysten, offene Dickdarmresektionen und Trichterbrustoperationen vor.

Die Dosierung von Cephradin betrug 3x2g/Tag bei oraler oder intravenöser Applikation.

Vor und während eines Behandlungszeitraumes von 10 Tagen wurde für alle Patienten ein Antibiogramm erstellt und zahlreiche Laboruntersuchungen durchgeführt. Die Hämoglobinwerte und die Erythrozytenzahl blieb vor und nach der Therapie unverändert. Die Leukozytenzahl und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sanken auf Normwerte. Im Differentialblutbild zeigte

---

+) Sefril^{R}, Fa. Squibb Heyden

sich eine Normalisierung der Linksverschiebung. Die Transaminasen waren nach der Behandlung mit Cephradin im Vergleich zu den Normwerten unverändert. Die Werte des Serumbilirubins, der alkalischen Phosphatasen und des Serumkreatinins bewegten sich ebenfalls im Normbereich. Als Kriterium des Behandlungserfolges galten klinische Besserung, vollständige Heilung und das Negativwerden der Kultur im Zeitraum von 10 - 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung.

In den Ergebnissen zeigte sich bei 50 % aller Kranken völlige Heilung und bei den restlichen 50 % eine klinische Besserung. Verschlechterungen und Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Allergische Reaktionen oder Unverträglichkeiten, die auf das Medikament zurückzuführen wären, wurden nicht erwiesen.

Übereinstimmend mit der Literatur konnte bei normaler Dosis von Cephradin keine Toxizität festgestellt werden. Das ist ein Vorteil gegenüber Cephaloridin, das nephrotoxische Eigenschaften aufweist, die sich in glomerulären und tubulären Störungen äußern.

Bei der Prüfung der in vitro - Aktivität der Cephalosporine mit verschiedenen Bakterienstämmen ergab sich eine Überlegenheit von Ceph azolin bei E. coli, Klebsiella und Enterobacter; während bei Proteus mirabilis, - vulgaris und Staphylococcus aureus Cephalotin gleich stark wirkte. Dagegen war Cephradin bei allen unter-

suchten Keimarten schwächer wirksam als Cephazolin und zeigte bei Staphylococcus aureus eine dem Cephalexin vergleichbare Aktivität.

In vivo hat Cephradin gegenüber vergleichbaren Cephalosporinen eine geringere Serumeiweißbindung (6%). Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß Cephradin in besonders hoher Konzentration in das Gewebe diffundiert. Vergleichende Untersuchungen über die tatsächlichen Gewebekonzentrationen am Ort der Erkrankung sind noch nicht genügend untersucht. Im Vergleich hierzu beträgt die Eiweißbindung von Cephazolin 74 % , von Cephalotin 61,8 % , von Cephaloridin 22,7 % und von Cephalexin 41,4 % .

Die Serumspiegelkurven zeigten die höchsten Werte nach einmaliger Gabe von 1 g Cephazolin intravenös (165 mcg/ml in der ersten Stunde), im Vergleich zu 1 g Cephradin intravenös 98 mcg/ml und 1 g Cephalotin intravenös 32 mcg/ml.

Cephradin wurde bis zu 99 % innerhalb von 12 Stunden als aktive Substanz im Urin ausgeschieden, gegenüber Cephazolin (67,8 %), Cephaloridin (83,5 %) und Cephalotin (75,6 %). Cephradin ist wegen der fast vollständigen Eliminierung über die Niere besonders zur Behandlung von Nieren- und Harnwegsinfektionen geeignet.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß Cephradin ein breiteres Wirkungsspektrum hat als die Penicilline. Cephradin entspricht etwa dem Ampicillin, ist jedoch auch gegenüber penicillinasebildenden Staphylokokken und Klebsiellen

wirksam. Die Wirkung auf proliferierende Keime ist bereits in niedrigen Konzentrationen bakterizid, besonders wenn die Erreger gegen Penicillin bereits resistenz geworden sind.

Es tritt nur in Ausnahmefällen eine Kreuzallergie auf.

Die klinische Bedeutung der Cephalosporine liegt in ihrer raschen und intensiven Wirkung. Selbst bei lebensbedrohenden Infektionen bieten die Cephalosporine noch vor dem Vorliegen eines Antibiogramms eine therapeutische Zuverlässigkeit.

Literaturverzeichnis

1. Adam, D. — Der Einfluß von Humanserum auf die in vitro Aktivität von Cephazolin
Infection 2, Suppl. 1, (1974) 24-27

2. Adam, D. — Grundzüge der modernen antibakteriellen Chemotherapie
Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen 69 (1972) 1192-1200

3. Alonso, H. — Clinical Trial of a New Cephalosporin Derivate, Cephradine, in the Treatment of Urinary Infections
Orientacion Media, 21 (1972) 517-518

4. Araujo, E. — Clinical Evalution of a New Semisynthetic Cephalosporin
Rev. Brasil. de Clinica e Therapeutica (1972) 1163-1165

5. Axelsson, A. — Cephradine in Acute Maxillary Sinusitis
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1 (1973) 34-37

6. Bergeron, M. — Antimicrobel Agents
Chemotherapeutica 4, (1973) 396-397

7. Braun, W. — Untersuchungen über allergische Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cefazolin, einem neuen halbsynthetischen Cephalosporin
Infection 2, Suppl. 1, (1974) 74-78

8. Brodhage, H. — Cefazolin im Routine-Plattendiffusionstest
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 37-39

9. Butler, M. Clinical Trial: Cephradine in the Treatment of Urinary Tract Infection
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1 (1973) 13-15

10. Celospor Ciba/Grünenthal,
Arztprospekt (1974) 1-22

11. Czerwek, H. Beeinflussung der Kreatininbestimmung durch Cephalosporine
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 81-82

12. Dengler, H.J. Chemotherapie
Internist 15 (1974) 13-14

13. Diezi, J. Renale Toxizität der Antibiotika
Münchn. med. Wochenschr. 115 (1973) 1661-1666

14. Drews, J. Klinische Pharmakologie aktueller Antibiotika und Chemotherapeutika
Dtsch. Med. Journal 23 (1972) 1638-1652

15. Eckhardt, R. Die Nebenwirkungen der wichtigsten antibiotisch wirksamen Substanzen
Therapie Woche 23 (1973) 1407-1408

16. Eckhardt, R. Diagnostik und Therapie des akuten rheumatischen Fiebers
Therapie Woche 24 (1974) 1729-1733

17. Felix, A. A Clinical Trial of Cephradine,
A New Cephalosporin Derivate
Journal of the Philippine Medical Assoc. 48 (1972) 1502-1518

18. Fitzgerald, C. International Cephradine Symposium
Dublin, Ireland, October 7 (1972) 46-58

19. Fustinoni, . Cephradine: Evalution of its Therapeutic Use by the Oral Route
La Semana Medica 140 (1972) 1238-1245

20. Gennaro, O. A New Derivate of Cephalosporin Active by the Oral Route: Cephradine, Clinical-Bacteriological Evalution
La Semana Medica 140 (1972) 1249-1258

21. Gladtke, E. Pharmakokinetik, 2. Auflage
Springer-Verlag (1973) 1-132

22. Gutensohn, G. Therapeutische Mitteilung über die antibakterielle Wirksamkeit von Sefril (Cephradine) bei der Behandlung von Harnweginfektionen
Therapie Woche 23 (1973) 4561-4562

23. Hermans, P. Antimicrobel Agents
Chemother. (1965) 879-880

24. Hevia, J. A New Oral Cephalosporin
Preliminary Clinical/Bacteriological Evalution
Dia Medica 44 (1972) 750-754

25. Hirsch, H. Antibiotika bei Mutter und Kind
Schweiz. Rundschau Med. 62 (1973) 504-505

26. Hitzenberger, G. Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotika und ihre Bedeutung für die Praxis
Med. Welt 24 (1973) 1468-1475

27. Häffler, D. Antibiotikatherapie
Med. Klinik 68 (1973) 1659-1667

28. Hoffmann, R. Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen Cephalosporin-Antibiotikums Cefazolin in vitro und in vivo
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 6-17

29. Holscher, H... Auf der Suche nach neuen Antibiotika
Deutsche Apotheker-Zeitung 114 (1974) 1728-1736

30. Humair, L. Antibiotika-Therapie bei Niereninsuffizienz
Münchn. med. Wschr. 115 (1973) 1657-1660

31. Kaye, D. In Vitro Pharmacological and Clinical Evalution of Cefazolin,
A New Cephalosporin Antibiotic
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 88-89

32. Kayser, F. Bakteriostatische und bakterizide Chemotherapeutika und ihr Wirkungsmechanismus
Therapie Woche 9 (1974) 1245-1258

33. Knothe, H. Die in-vitro-Aktivität von Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 54-59

34. Knothe, H. Die Gallenausscheidung von Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 54-59

35. Knothe, H. Die mikrobiologische Aktivität von Cephalotin, Cephalexin, Cephacetril, Cephradin, Cephazolin und Cephamandol
Cephalosporin-Symposium 1973, 1. Aufl.
Urban u. Schwarzenberg, München (1974) 80-89

36. Kobyletzki, L. Pharmakokinetische Untersuchungen mit Cefazolin in Geburtshilfe und Gynäkologie
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 60-67

37. Körner, F. Vorläufige Mitteilung über Spiegelbestimmungen von Cephalexin im Serum, Fettgewebe, Muskelgewebe und Nebenhodengewebe des Menschen
Cephalosporin-Symposium 1973, 1.Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München (1974) 36-44

[illegible] Experimentelle Evaluierung des neuen Cephalosporin-Antibiotikums Celospor (Cephacetril)
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 711-718

[illegible] Clinical Pharmacological Therapie
Anauls New York Academy of Sciences 145
(1967) 282-290

40. Kunin, C. Clinical Pharmacologica l Therapie
Anuals New York Academy of Sciwnces 7
(1966) 166-167

41. Lauda, L. Cephradine in the Treatment of Intestinal Infections, caused by Shigella or Salmonella Organisms
Current Therapeutic Research 14 (1972) 1005-1018

42. Lean, P. Cephradine in the Treatment of Urinary Tract Infections
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1
(1973) 16-17

43. Lee, C.-C. Pharmacological and Toxicological Studies on Cephalotin
Clinical Medicine 6 (1963) 1123-1138

44. Levin, A. Immunologische Reaktionen auf Cephalosporine
Clin. Res. 19 (1971) 424-425

45. Linzenmeier, G. Zur Testung von Cefazolin in vitro
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 28-32

46. Lotti, T. Clinicoexperimental Research in Urology on the Therapeutic Activity of a New Semi-synthetic Cephalosporin - Cephradine
Quaderni di Antibiotica, Italy, 3
(1972) 179-185

47. Lüthy, R. Antibiotika und ihre Indikationen
Therapie Woche 9 (1974) 35-39

48. Marget, W. Investigations on the Application of Cefazolin in Children
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 49-53

49. Mendonca, J. Preliminary Observation on the Therapeutic Activity of Orally Administered Cephradine, a New Cephalosporin
Rev. Bras. Clin. Therap. 1 (1972) 207-210

50. Michael, J. Klinische Erfahrungen mit Sefril
Med. Welt 25 (1974) 869-870

51. Mioli, V. Renal Effects of CIBA 36, 278-Ba in man, in haelthy and diseased subjects
In Hejztlar, M. :
Advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy.
Proc. VIIth Int. Congr. Chemother., Prag (1971) 487-488

52. Mitelman, A. Cephradine: A New Synthetic Cephalosporin, Clinical-Bacteriological Evalution
El Dia Medico 44 (1972) 152-153

53. Mogabgab, W.J. Use of Cephradine in Respiratory Tract Infections
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1 (1973) 18-24

54. Morales, F. Celospor in der Behandlung akuter Lungen-infektionen
Sem. med. Mex. 67 (1971) 309-310

55. Mössner, G. Grundzüge der rationellen Antibiotikatherapie
Med. Klin. 66 (1971) 1507-1514

56. Mössner, G. Nebenwirkungen von Antibiotika
Münchn. Med. Wschr. 39 (1973) 1637-1708

57. Müller, H. Antibiotika - Nebenwirkungen bei der Frau
Münchn. med. Wschr. 39 (1973) 1675-1678

58. Nash, J. Intravenous Cephradine in the Treatment of
Severe Respiratoty Infection
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1
(1973) 29-30

59. Naumann, P. Cephazolin - Antibakterielle und pharmako-
kinetische Eigenschaften im Vergleich zu
anderen Cephalosporinen
Cephalosporin - Symposium 1973, 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg München 1974 71-80

60. Naumann, P. Zum gegenwärtigen Stand einer Standardisierung
der Resistenzbestimmung in Deutschland
Infection 2 (1974) 52-55

61. Neiss, E. Cephradine - A Summery of Preclinical Studies
and Clinical Pharmacology
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1
(1973) 1-12

62. Opitz, A. Treatment of chronic kidney infections with
cephalosporin derivate CIBA 36, 278 Ba
In: Hejzlar, M. : Advanced in anti microbial
and antineoplastic chemotherapy
Proc. VIIth Int. Congr. Chemother., Prag
(1971) 1345-1346

63. Otte, H.J. Leitfaden der Medizinischen Mikrobiologie
Gustav Fischer Verlag, Sttg., 1. Aufl.
(1967) 1-66

64. Quinn, E. Immune Response to Penicillin
Postgraduate Medical Journal (1964) 23-24

65. Ravaschino, A. Preliminary Study with Cephradine,
A New Synthetic Antibiotic
Therapia 3 (1972) 76-81

. Renzini, G. Cephradine II - Serum and Tissue Levels
Quarderni di Antibiotica, Italy, 3
(1972) 1132-1136

67. Ritzerfeld, W. Antibiotika - Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht
Münchn. med. Wschr. 115 (1973) 1641-1648

68. Ritzerfeld, W. Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 33-36

69. Rolinson, G. Antibiotics
Brit. J. Pharmacol. 25 (1965) 638-650

70. Russel, R. Clinical Experience with Oral Cephradine
Journ. Irish Med. Assoc. 66, Suppl. 1
(1973) 25-28

71. Sack, K. Klinische Verlaufsstudie zur Nierenverträglichkeit von Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 68-73

72. Sanchez, A. Antibacteriel and Clinical Evalution of Cephradine, a New Cephalosporin
Rvsta de la Sociedad Medica Hospital Civil de Guadalajara 1 (1971) 1032-1045

73. Sauerwein, D. Renale Toleranz und Clearance von Cephazolin
Cephalosporin - Symposium 1973, 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München (1974) 102-111

74. Scheidt, J. Klinische Prüfung von Cefalexin bei chronischen Harnwegsinfektionen
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972) 1860-1864

75. Scholtan, W. Chemotherapie
Antib. und Chemother. 14 (1968) 53-54

. Scholtan, W. Auf dem Wege nach neuen Antibiotika
Arzneimittelforschung 12 (1962) 741-742

. Shah, P. Klinische Erfahrungen mit Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 83-87

. Shah, P. Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von Cephazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 18-23

79. Siegenthaler, W. Eröffnungsansprache
Cephalosporin - Symposium 1973, 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München (1974) 1-3

80. Simon, C. Cephazolin - Spiegel im Intra- und Extravasalraum
Cephalosporin - Symposium, 1973, 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München (1974) 96-97

81. Spath, P. Immunologische Reaktionen auf Cephalosporine
Cephalosporin - Symposium 1973, 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München (1974) 36-42

82. Spitzy, H. Blut- und Gewebespiegel als Parameter für eine quantitative Chemotherapie
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 218-220

83. Steinberg, M. Urinary Tract Infections Treated with Cefazolin
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 102-104

84. Strominger, J. Penicillin - sensitive enzymatic reactions in bacterial cell wall synthesis
Harvey Lect. 64 (1970) 179-213

85. Terhorst, B. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der Nephrotoxizität von Cephaloridin
Med. Welt 22 (1971) 1565-1569

86. Thurmann, W. Utilisation of Cephradine for Suspension in Paediatric Infections
Journ. Irish Med. Assoc. 66 (1973) 31-33

87. Toeller, W. Zur Wirksamkeit von Cephazolin und Cephradin im Vergleich zu Cephalotin
Med. Welt 24, (1973) 1411-1412

88. Tompsett, R. Chemotherapie
J. Bact. 53 (1947) 581-595

89. Vömel, W. Grundlagen für die Bewertung der chemotherapeutischen Wirkung von Cefazolin beim Menschen
Infection 2, Suppl. 1 (1974) 40-48

90. Weck, A. Immunologische Mechanismen der allergischen Reaktionen auf Antibiotika
Münchn. med. Wschr. 115 (1973) 1650-1656

91. Weinstein, E. Treatment of Infections in Man with Cephalotin
J.A.M.A. 1 (1964) 829-830

92. Wise, D. Detection of penicillin allergy of the immediate type by radioimmunoassay of reagins (IgE) to penicilloyl
Clin. Allergy 1 (1971) 171-172

Lebenslauf

Am 8. Okt. 1947 wurde ich, Renate Birke, geb. Schmücker als erstes Kind des Dr. Friedr. Schmücker, Zahnarzt und seiner Ehefrau Klara, geb. Schlüter in Haselünne geboren.
Von 1954 - 58 besuchte ich die St. Vinzenz-Volksschule von 1958 - 66 das St. Ursula-Gymnasium in Haselünne, wo ich am 9. September 1966 die Reifeprüfung bestand.
Im WS 66/67 studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster Naturwissenschaften,
im SS67 - WS 67/68 an der Pädagogischen Hochschule Westfalen - Lippe, Abt. Münster I,
im SS 68 - WS 69/70 an der Pädagogishen Hochschule Rheinland, Abt. Bonn Pädagogig.
Am 5. Mai 1970 legte ich die Erste Staatsprüfung für das Lehramt an der Grund- und Hauptschule ab.
1970 war ich als Lehrerin an der Volksschule Fürth, Schwabacher - Straße tätig.
Vom WS 70 - SS 75 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin und legte am 20. November 1975 die zahnärztliche Prüfung ab.

Fürth, den 8. Februar 1976

Renate Birke

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197